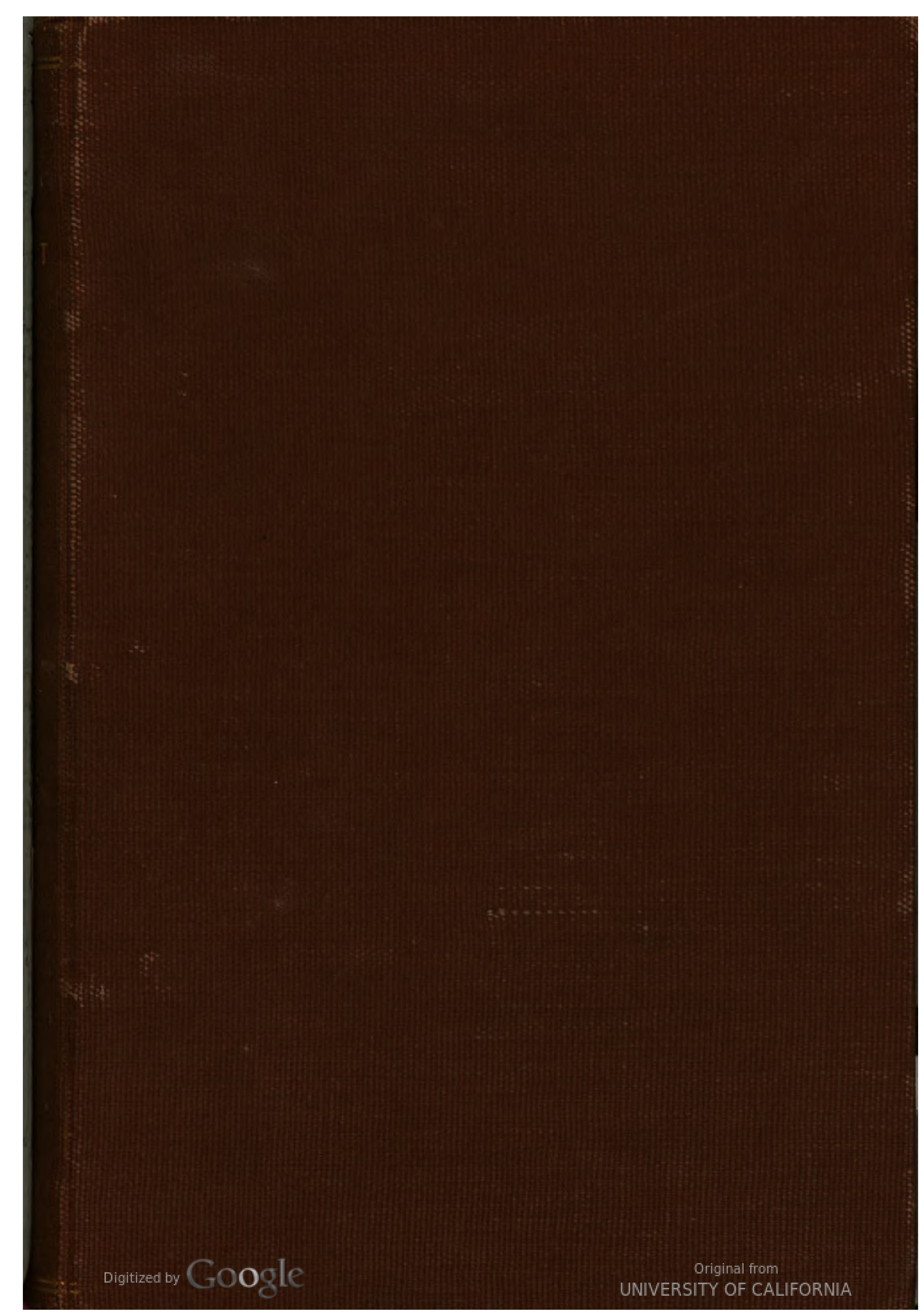



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google





ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN · **F. KRAUS** BERLIN · **A. GOLDSCHEIDER** BERLIN · **G. KLEMPERER** BERLIN

B. NAUNYN BADEN-BADEN · **A. VON STRÜMPELL** LEIPZIG · **A. SCHITTENHELM** KIEL · **R. STAEHELIN** BASEL

C. VON NOORDEN FRANKFURT A. M. · **N. ORTNER** WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

SECHSUNDNEUNZIGSTER BAND
MIT 94 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.





Heinrich Quincke.

Gedenkrede bei einer Trauerfeier der medizinischen Fakultät und des Ärztlichen Vereins zu Frankfurt am Main.

Von
Prof. **G. v. Bergmann.**

(Eingegangen am 22. September 1922.)

Ein so reiches und reifes Leben wie das *Heinrich Quinckes* wirkt so ein, daß gemäß der Strenge und Sachlichkeit, der Würde und Schlichtheit seines Wesens Phrasen fern bleiben, matte Superlative nicht aufkommen. Ist doch der Schmerz um den Verlust gemäßigt durch ein Gefühl des Dankes, daß ein Großer der Wissenschaft sein Leben und seine Eigenart voll auswirken durfte, ein Wirken bis zum 80. Jahre, kaum durch Krankheit, durch Gebrechen des Alters gequält, schnell dem Leben entrückt im Studierzimmer bei der Arbeit. Gilt doch von ihm, was ein Klassiker vom 80jährigen Plato sagte: „Scribens mortuus est." Wenn die Medizinische Fakultät der Universität Frankfurt und der Ärztliche Verein sich versammelt haben, um *Heinrich Quinckes zu gedenken*, so geschieht es im Bewußtsein, daß die Leistung einer *ganz großen wissenschaftlichen Persönlichkeit* nun *Geschichte* geworden ist. Er selbst hatte Frankfurt zum letzten, reifen Abschnitt seines Lebens gewählt, wir in Frankfurt haben am meisten das Recht, den Wunsch, seiner zu gedenken. Doppelt Pflicht ist es, in einem hastenden und gequälten Zeitalter, in dem wir stehen, auch einmal das Auge zurück, hinauf zu lenken zu denen, die mehr sind als wir, die uns ein Erbe hinterließen. Wir ehren nicht ihn, wir würdigen die Wissenschaft, der wir dienen, wir ehren das Vornehme, Makellose, dessen der Charakter des Menschen fähig ist, wenn wir sein Andenken ehren.

Manche der größten Kliniker kann nur der werten, der den faszinierenden Lehrer erlebt hat, welcher das Feuer in die Herzen der Schüler trug, manchen Kliniker nur der verstehen, der ihn am Krankenbette kannte, den Menschen, der rastlos sich anderen opferte, oder der in künstlerischer Intuition den Kranken wie die Krankheit erfaßte. Wir werden solche Größen, von denen nicht immer viel Greifbares auf die Nachwelt kommt, nicht mißachten, denn wir wissen, wie das Unerfaßbare der Persönlichkeit namenlos weiterwirkt auf Generationen hinaus, dem



Kranken zum Heile, dem Schüler Richtung gebend, allen ein noch weithin nachleuchtendes Beispiel des einzigartigen Lichtes, das gerade vom Kliniker ausgehen kann, jener Mischung, deren Ideal bleibt Menschentum in Größe und Selbstlosigkeit, Opferung für andere, künstlerisches Erfassen, Reichtum der Erfahrung, Leichtigkeit der Ideenverknüpfung, suggestive Kraft, wirkend auf Kranke wie in Schülern, und dabei doch als Zentrum der Wesensart Gelehrter, der Probleme sieht und ihre Lösung erringt, — unerreichbares Ideal, wenn alle diese Seiten harmonisch ausgebildet sein sollen, wohl fast für jeden Kliniker aller Zeiten. So erscheint *Quincke* in erster Linie uns heute als der Typus des produktiven Forschers, der Gelehrtennatur, so gut wir alle wissen, wie vieles der anderen Teile, die zum Ganzen gehören, in ihm war. Von ihm bleibt nicht nur vom Standpunkt der Geschichte der Medizin, sondern im ärztlichen Gegenwartswirken des Tages — wir dürfen wohl sagen für alle Zeiten — ein großer Teil seiner Lebensleistung erhalten. Gerade darum, weil seine Produktion literarisch festgelegt vor uns liegt, wird es *das wissenschaftliche Wirken Quinckes sein*, das wir vor allem zu würdigen haben.

Am 26. VIII. 1842 zu Frankfurt a. O. als Sohn eines Arztes geboren, der später in Berlin besondere Anerkennung fand, nach Absolvierung des humanistischen Gymnasiums Student in Heidelberg, Würzburg, Berlin, wird *Quincke* Assistent im Berliner Krankenhause Bethanien und schon mit 26 Jahren Schüler *Frerichs* an der Charité, Privatdozent mit 28 Jahren, Ordinarius in Bern mit 30, wo er 1873—1878 als Nachfolger *Bernhard Naunyns* die Klinik leitet, dann nach Kiel, als Nachfolger von *Bartels* berufen, dort entfaltete sich die wissenschaftlich bedeutendste Zeit seines Lebens. 30 Jahre wirkt er in Kiel und zieht sich schon mit 65 Jahren zurück, um nicht — wie er meint — im verantwortungsvollen Beruf des Praktikers zu alt zu werden. Ein Beweis der Bescheidenheit und Selbstkritik für jeden, der weiß, wie unglaublich jugendfrisch noch der 80jährige war. Er geht nach Frankfurt a. M., weil er diese Stadt für den besten Platz hält, an dem ein Gelehrter noch weiter forschen kann durch die großen wissenschaftlichen Institute, die unsere Stadt längst besaß, auch ehe sie Hochschule wurde. Und in der Tat zeitigt diese Epoche, die nur scheinbar den Ruhestand einleitet, gleich zu Anfang wichtige Feststellungen auch in theoretischer Hinsicht über eine Gewerbeschädigung, die *Caisson*-Krankheit. Wie vieles er in Frankfurt gewirkt hat, steht in unserer aller unmittelbarem Bewußtsein, aber die Wurzeln zu vielem reichen weit zurück. Schon als Student, noch vor der Dissertation, eine wissenschaftliche Arbeit, aus dem Jahre 1862. Der 20jährige beobachtete auf *Köllikers* Anregung die Eierstöcke der Säugetiere und findet in vorurteilsloser, sachlicher Feststellung Einzelheiten, die anderen entgangen waren, selbst keinem



geringeren wie *Eduard Pflüger*. Von da an Publikationen bis in die letzten Lebenswochen hinein. Von ihm und seinen Schülern besitzen wir an 400 Arbeiten, 160 von seiner eigenen Hand. Er hat sich nicht gescheut, auch auf Kleines, wo es ihm in der therapeutischen Technik wesentlich schien, hinzuweisen. Aber die großen Probleme, die ihn packen, lassen ihn nicht wieder los.

Es war die berühmte Berliner Medizinische Schule, in der er aufwuchs. Für alle Richtung gebend, das Genie seiner Zeit, *Johannes Müller*. Mit ihm Größen wie der Ophthalmologe *Gräfe*, der Anatom *Reichert*, in dessen Institut *Quincke* eine wichtige Arbeit anfertigte, die später befruchtend auf die Großtat der Lumbalpunktion einwirkt, dort *Virchow*, dann *Ludwig Traube*, der der Klinik die pathologische Physiologie gibt, und endlich *Quinckes* Lehrer, *Frerichs* selbst. Kein Zweifel für den, der die Monographie *Frerichs* über die Leberkrankheiten kennt, daß *Quinckes* Interesse für dieses Gebiet dort erweckt wurde. Viel später hat es sich verdichtet zur großen monographischen *Darstellung der Leberkrankheiten*, die er zusammen mit *Hoppe-Seyler* in *Nothnagels* „Spezieller Pathologie und Therapie" niedergelegt hat. Eine Fülle klinischer Erfahrungen, unmittelbar am Krankenbette geschöpft, einzelne Beobachtungen, wertvoll in ihrer Analogie für jede schwerer verständliche Lebererkrankung auch in unseren Tagen, eine Form klinischer Darstellung, die leider heute immer mehr zurücktritt, da die Mediziner allzusehr über den Einzelfall hinweg verallgemeinern und ihre Quellen fast reicher fließen lassen aus experimenteller Erkenntnis wie aus der Erfahrungswissenschaft am Krankenbette. Und doch wäre *Quincke* der letzte, der nicht auch jene Methode, die gerade die alte Berliner Medizinische Schule zur richtunggebenden machte, weitgehend herangezogen hätte. Die „*Beiträge der Lehre vom Ikterus*" haben für unsere Tage Bedeutung, macht er doch die Bildung von Gallenfarbstoff, Bilirubin aus Blutextravasaten zum Gegenstande des Studiums, versucht er scharf zu scheiden den *hepatogenen vom anhepatogenen Ikterus*, und studiert für die verschiedenen Tierspezies das Verhalten zum Gallenfarbstoff. Er beseitigt die Lehre vom *Urubilinikterus*, er präzisiert in einer anderen Arbeit in seiner knappen Form mit prägnanter Diktion die „*Entstehung der Gelbsucht der Neugeborenen*", eine Arbeit des Jahres 1885, die noch für heute das Wesentliche enthält. Das Interesse für die Leistung der Leber führt ihn zum *Problem der Siderosis*, der Ablagerung von Eisenpigment in den Zellen, und nun wird, anknüpfend an eine Arbeit aus der Assistentenzeit, „*Über das Verhalten der Eisensalze im Tierkörper*", nach intravenöser Injektion, die ganze Frage über *Eisenresorption* und seine Ausscheidung im Darmkanal in Angriff genommen. Er bekämpft die Auffassung des bekannten Physiologen *Bunge* und führt den noch heute gültigen Beweis, daß Eisen vom



Dünndarm aus resorbiert wird, ebensowohl die organischen wie die anorganischen Eisensalze.

Die Eisenreaktion im tierischen Gewebe, der histologische Nachweis durch chemische Reaktionen am Gewebspräparat, wird in für jene Epoche ganz ungewöhnlich guten Bildern demonstriert. Abgesehen von ihrem theoretischen Wert hat diese Arbeitsreihe praktisch-therapeutische Bedeutung. Sie besagt, daß nicht nur organisches Eisen assimilierbar ist, und daß es bei der Eisentherapie der Anämie im wesentlichen auf die zugeführte Eisenmenge ankommt. Die Studien über „*Siderosis der Organe*“ und über die „*Eisentherapie*“ haben ihre Wurzeln im Arbeitsgebiet der *perniziösen Anämie*. Als *Quincke* nach Bern kam, fiel ihm dort die große Zahl perniziöser Anämien auf. Das Krankheitsbild des Breslauer Klinikers *Biermer* war noch nicht allzulange bekannt. *Quincke* veröffentlicht in *Volkmanns* Sammlung klinischer Vorträge 10 Krankenbeobachtungen, die in ihrer eingehenden Würdigung des klinischen Bildes als klassisch bezeichnet werden können. Er weist dabei auf die Atrophie der Magenschleimhaut hin, die er in Beziehung zum Salzsäuremangel bringt, und wird so der erste (1876), der in der Lehre von der Achylie die Verbindung herstellt zwischen anatomischer Veränderung und Aufgehobensein der Funktion. Befähigt zu diesen Beobachtungen hat ihn sein Interesse für *exakte Hämoglobinbestimmung*, Arbeiten über das Blut, die bis in das Jahr 1872 zurückreichen. Als er nach Kiel kommt, faßt er nochmals abschließend seine Erfahrungen über die perniziöse Anämie aus der Berner Zeit zusammen, weil dort diese Blutkrankheit ihm seltener erscheint. Er hat es schon damals erfaßt, daß nicht jeder dieser Fälle progressiv verläuft, und rät, dieses Beiwort fallen zu lassen. Nicht einmal perniziös ist jeder Einzelfall. Die Ursachen für die Entstehung müssen verschiedene sein, eine Erkenntnis, die auch heute gilt. Gerade die Siderosis, die in der Leber mächtige Grade annimmt, spricht ihm für vermehrten Blutzerfall, spricht er doch geradezu von Hämatophtise, und wieder werden, unmittelbar anknüpfend an die am Krankenbett erlebten Anregungen, Tierexperimente ausgeführt, durch Bluttransfusion eine experimentelle Plethora beim Hunde erzeugt, die Siderosis am Tier studiert, die verschiedenen Formen der Roten beschrieben, der Begriff *Poikilocytose* gegründet, was ihn in scharf pointierten Gegensatz zu *Eichhorst* führte. So ist die Aufstellung der perniziösen Anämie als Krankheitstypus zwar *Biermers* Verdienst, *der Ausbau und die Festigung von der Lehre der perniziösen Anämie ist im wesentlichen Quinckes Werk*. Therapeutisch setzt er sich schon damals für die *Bluttransfusion* ein, ein Vorgehen, das immer wieder, bis in unsere Tage, unter verschiedenster Methodik als scheinbar etwas Neues zur Debatte steht.

Wer die diesjährige Tagung auf dem Wiesbadener Deutschen Kongreß

für Innere Medizin mit erlebt hat, der weiß, wie dieser ganze Komplex von Fragen, wie die Lehre vom Ikterus und seinen Entstehungsbedingungen als Hauptthema uns beschäftigte, und er wird im Erinnern, wie *Quincke* diese Fragen anfaßte, sich bewußt werden müssen, daß wir jetzt weiter gekommen wären, wenn wir die unmittelbare Anlehnung an die Erfahrungen am Krankenbette stärker genutzt hätten, statt, fast rein auf dem Boden experimenteller Pathologie stehend, ein so eminent klinisches Thema vorwiegend theoretisch anzugreifen. *Quincke* würde es nicht fertig gebracht haben, an der Frage des infektiösen Ikterus, der wie eine neue Krankheit unserer Tage endemisch auftaucht und in Deutschland fast jedem von uns begegnet, während er in Holland und in den Skandinavischen Ländern den Fachgenossen nicht vorzukommen scheint, wortlos vorüberzugehen, wie es in Wiesbaden geschah. *Quincke* würde erfaßt haben, daß uns heute nottut eine umstürzende Reform in der Lehre vom offenkundig ganz falsch geprägten Begriff des sogenannten Icterus catarrhalis oder simplex, von der Irrlehre des duodenalen Katarrhs, der dem Icterus simplex vorausgeht, und würde die Beziehungen des Icterus simplex zur akuten gelben Leberatrophie breiter, weil klinisch, erschlossen haben. Hat er doch gerade in seiner Monographie der Leberkrankheiten für die akute, gelbe Leberatrophie wie die Lebercirrhosen uns eine Fundgrube klinisch empirischer Feststellungen hinterlassen.

Bleibt *Quincke* auf diesem Gebiete ein Klassiker, so ist das, was er sonst in der *Lehre vom Stoffwechsel und den Magen-Darmkrankheiten*, überhaupt den Erkrankungen im Abdomen gebracht hat, wenig und nur kurz zu streifen. Eine Studie über die *Schluckgeräusche* zeigt den Versuch, die Auscultation für die Krankheiten des Abdomens heranzuziehen, und doch bleibt die klassische Untersuchungsmethode der Krankheiten der Brustorgane, wenn sie für die Erkrankungen der Bauchhöhle herangezogen wird, dürftig genug. Auch ihn interessiert die *Entstehung des Magengeschwürs*, der Versuch des Jahres 1879, durch eine Magenfistel beim Hunde Geschwürsentstehung und Geschwürsverlauf nach verschiedenen Eingriffen unmittelbar zu beobachten, ist nicht ohne Reiz, und 4 Jahre später beobachtet er an einem Kranken mit einer Magenfistel unmittelbar durch ein Speculum, wie sich der Magen und speziell der Pylorus verhält, durch direkte Betrachtung. Eine Abhandlung über „Enteroptose und Hängebauch" zeigt *Quincke* wieder als den feinen Beobachter des Kranken und zeigt die Neigung, exakte physikalische Vorstellungen für klinische Begriffsbildung heranzuziehen. Unwillkürlich wird man erinnert, wie diese Neigung zum Präzisierten, Exakten, Erbanlage sein muß. Was die Physik seinem ebenfalls berühmten Heidelberger Bruder *Georg Quincke* in dieser Richtung dankt, ist bekannt, gerade in der Feststellung mühsam gewonnener exakter,



zahlenmäßiger Ergebnisse, die grundlegend, wie z. B. in den Capillaritätserscheinungen, für physikalische Betrachtungsweise sind. Das weist uns auch für *Heinrich Quincke* auf einen Grundzug seines Wesens — genotypisch.

Über Glykosurie, über das *Coma diabeticum* in seiner Beziehung zur Acetessigsäure einige ältere, wichtige Arbeiten, in der Lehre von den Hormonen, naturgemäß erst aus neuerer Zeit, klinische Beobachtungen über *Athyreose*, und noch aus dem Jahre 1920 ein Hinweis auf 2 Kranke, dir durch Nahrungs- und Wohnungselend, wie *Quincke* meint, das Bild der *Addison*schen *Krankheit* boten, und bei denen er ganz modern die Annahme wagt, daß nicht anatomische Veränderungen der Nebennierensubstanz, sondern nur Funktionsstörungen der Nebennieren zugrunde lagen, die durch Besserungen der allgemeinen Lebensbedingungen sich ausglichen. Die klinische Medizin hat Epochen, in denen sich das Interesse der produktiven Kräfte auf gewisse Arbeitsgebiete konzentriert — fast könnte man von Moden sprechen —, und so sehen wir *Quincke*, jung schaffend bis in sein hohes Alter hinein, auch noch berührt von dem, was ein unschönes Schlagwort unserer Tage als Endokrinologie bezeichnet.

Aber gehen wir wieder auf die Anfänge seiner Tätigkeit zurück: *Frerichs*, erfüllt von den Problemen der Leber- und Stoffwechselkrankheiten, *Ludwig Traube*, der Erforscher von *Kreislauf und Nierenkrankheiten* in ihren Wechselbeziehungen. Auf diesem Boden, vielleicht unbeeinflußt, erwächst schon 1868 bei dem 26jährigen eine Beobachtung am Krankenbette, die dauernd seinen Namen trägt, der *Quincke*sche *Capillarpuls*. Der junge Assistent beobachtet, wie am Nagel das pulsatorische Erröten und Erblassen eintritt, er sieht später, wie noch deutlicher am Rande jeder mechanisch geröteten Hautstelle, so auf der Stirn, die pulsatorische Schwankung der Röte charakteristisch ist für ein Fortsetzen der Durchblutungsschwankungen bis in die feinsten Gefäße hinein. Ein Zeichen des schnellenden Pulses, nicht pathognomonisch für die Aorteninsuffizienz, sondern auch bei Anämie, wir würden heute sagen: Ausdruck großer Differenz zwischen Maximum- und Minimumdruck, hohe Blutdruckamplitude. Diese Arbeiten der Jugend finden ihre Fortsetzung in Studien über den *zentripetalen Venenpuls* aus dem Jahre 1890. Schon 1876 wird ihm im Handbuch von *Ziemssen* bei den Erkrankungen des Zirkulationsapparates, das er mit herausgibt, der wichtige Abschnitt der *Arterienkrankheiten* übertragen. Studien über den *Blutstrom in der Lunge* und über das *Aneurysma der Leberarterie* beide aus dem Jahre 1870 stammend, zeigten ihn bereits vorher mit weiteren Fragen des Blutumlaufs und der Arterienerkrankungen beschäftigt. Aber noch 1913 befaßt er sich mit dem *Blutstrom im Aortenbogen*, und die kurze Bemerkung aus dem Jahre 1899, daß eine große



Zahl der Aneurysmen syphilitischer Natur sei und deshalb energisch antiluetisch behandelt werden sollten, erinnert wiederum an die Verhandlungen des letzten Kongresses, in denen *Schottmüller* auch bei ausgesprochenen Aneurysmen energische Syphilistherapie verlangt. Am Herzen selbst prägt *Quincke* mit seinem Schüler *Hochhaus*, dem späteren Kölner Krankenhausleiter, den Begriff der „*frustranen*" *Kontraktion* und legt damit eine Grundlage für das Verständnis gewisser Extrasystolen, die zu schwach sind, die Aortenklappen zu öffnen und deshalb keinen Radialpuls hervorrufen. Das wird in exakter Beobachtung sphygmographisch festgelegt. Noch eine ältere Arbeit des Jahres 1875 über *Vagusreizung* beim Menschen hat heute aktuellen Wert. *Quincke* beobachtet, daß, wenn er die Carotis am Halse drückt, eine Pulsverlangsamung eintritt, er analysiert das Phänomen dahin, daß es sich nur um Reizung am Stamme des Halsvagus handeln kann, der infolge dieses Reizes zentrifugale Hemmungen am Herzen bewirkt. Somit ist *Quincke*, was mir nicht bekannt zu sein scheint, derjenige, der zuerst bewußt den Vagusdruckversuch am Menschen ausübt, eine Methode, die erst *Wenkebach* in letzter Zeit systematisch angewandt hat. *Quincke* ahnt schon die weitgehende Konsequenz dieser Funktionsprüfung der Innervation des Herzens, wenn er sagt: „Vielleicht wird der Druckversuch erlauben, Pulsbeschleunigungen, die auf Nachlassen des Vagustonus beruhen, von solchen Formen zu unterscheiden, die Form einer erhöhten Erregung der Beschleunigungsnerven sind." Wohl sind die Konsequenzen dieser am Krankenbette gewonnenen Feststellung nicht von ihm gezogen, aber in nuce das gegeben, was mit modernsten Problemen der „Vagotonie" und mit Prüfung der Ansprechbarkeit des Vagus auf den Herzmuskel zusammenhängt.

Ein anderes Schlagwort unserer Zeit, das Symptom *Nykturie*, läßt sich auf die *Quincke*sche Abhandlung *über Tag- und Nachtharn* zurückführen. Es ist in der Erinnerung des Ärztlichen Vereins, wie *Quincke* selbst vor kurzem auf diese Arbeit hinwies, als das Problem Blutdruck und Polyurie zur Diskussion stand. „Die nächtliche Polyurie", so sagt er schon 1893, lange, ehe *Volhard* sich mit der Frage befaßt, „findet sich bei Herzkranken, Nierenkranken, bei älteren Leuten mit Arteriosklerose, bei Kachektischen, bei Diabetes insipidus." Die Beziehung zum Hypertonus war freilich damals noch nicht erfaßt. In der Abhandlung „*Zur Pathologie der Harnorgane*" beschäftigt ihn neben anderen klinisch wertvollen Feststellungen über Hydronephrose von neuem das Problem des sehr reichlichen, dünnen und hellen Harns bei Schrumpfniere und Hypertonie, kritisch weist er auf die Schwierigkeiten hin, die einem einheitlichen Erklärungsversuch auch heute noch im Wege stehen. Die Bedingungen der *alkalischen Reaktion des Harns* werden mit der morgendlichen Harnflut in einen gewissen Zusammenhang gebracht und

dabei auch die Resorption der alkalischen *Transsudate* aus serösen Höhlen und dem Unterhautzellgewebe berücksichtigt. Hier greifen wieder Interessen ein, die *Quincke* früh beschäftigt haben und nach 2 Richtungen hin im Laufe der Zeit ausreifen. Gemeinsam ist ihnen das Zustandekommen von Flüssigkeitsansammlungen überhaupt, Problem der Transsudation und Exsudation. So unterscheidet er früh einen *Hydrops chylosus*, bei dem durch Berstung der Chylusgefäße, infolge Stauung des Chylus durch Verschluß oder Kompression Fett in die Pleura oder Bauchhöhle kommt, vom *Hydrops adiposus* — eine Prägung, die er selber schafft — in Fällen, wo fettig zerfallende Zellen einem Höhlenerguß beigemischt sind. Die *Lymphbeimischung zum Urin* als Erklärung mancher unklarer Albuminurien, steht im Zusammenhange mit diesen Untersuchungen, ebenso wie die Abhandlung über die *Entstehung des Ascites*.

Wir wissen, wie die geistige Projektion dieser weniger bekannten Erwägungen über Flüssigkeitsansammlungen in den großen Hohlräumen des Thorax und des Abdomens, als sie auf die Räume um das Zentralnervensystem Anwendung fanden, überragende Bedeutung gewann. Schon jetzt nur das Schlagwort: *Meningitis serosa*. Aber soweit das Unterhautzellgewebe für Flüssigkeitsansammlungen in Betracht kommt, haben wir zunächst an anderes zu denken, allem voran wieder an ein Phänomen, das bleibend seinen Namen trägt, „*das akute, umschriebene Hautödem*“. Zunächst von seinem Schüler *Dinkelacker* in einer Kieler Dissertation des Jahres 1882 beschrieben, schildert es *Quincke* ganz kurz in den Monatsheften für praktische Dermatologie, setzt es in Beziehung zur Urticaria und zum Erythema multiforme und sieht es als Angioneurose an, wobei ihm schon damals klar ist, daß es sich um eine Änderung in der Transsudationsfähigkeit der Gefäßwand handeln muß, die wohl vom Nerven aus beeinflußt ist. Er sieht die Analogie mit dem menstruellen Ödem, dem intermittierenden Ödem nach Malariafiebern und gewissen akuten Gelenkschwellungen. Er rät sogleich zur Atropinbehandlung dieser Ödemformen. Seine Erfahrungen hat er bis zuletzt gesammelt, hat 36 Fälle noch im vorigen Jahre zusammengefaßt und in einer ausführlichen Publikation veröffentlicht und blieb im Denken elastisch genug, das *Quincke*sche Ödem als einen Teil des gesamten Ödemproblemes zu sehen, indem er die Lehre *Eppingers* von den innersekretorischen Beziehungen wie die Auffassung *Ellingers* von den Beziehungen des Ödems zum „Quellungsdruck“ verwertete. Zwischen jener ersten und letzten Arbeit fanden verwandte Fragen Beantwortung. Beim „*Hydrops toxicus*“ bespricht er klinisch die großen Gruppen des kardialen, renalen, kachektischen und essentiellen Hydrops. Schon zuvor finden wir in der Publikation „*Über einfache Scharlachwassersucht*“ die Auffassung, daß die Disposition zur Entstehung der Ödeme nicht ohne weiteres zum Hydrops führt, was in moderner klinischer Prägung

als Ödembereitschaft bezeichnet wird, und ebenso den Gedanken *der extrarenalen Ursache des nephritischen Hydrops* deutlich ausgesprochen, sogar so weit gehend, daß *Quincke* „der *Hydrops* nicht durch insuffiziente Nierentätigkeit veranlaßt scheint, sondern vielleicht selber die Hauptursache der Urinverminderung bei jenen Formen der Nephritis darstellt“. Die fast ein Menschenalter später erscheinende Abhandlung über „*Hydrops bei Nephritis*“ ist nicht in jeder Hinsicht ein Fortschritt gegen die das Wesentliche erfassende Intuition des Jahres 1882.

Wir fühlen die geistigen Zusammenhänge, die zwischen Ödemarbeiten und Flüssigkeitsansammlungen in großen Körperhöhlen liegen, ja, die wieder aus der Neigung zu physikalischer Denkweise neben biologischer sich für den „*Druck in Transsudaten*“ interessiert, Zusammenhänge, die in der Lehre zur „*Pathologie der Meningen*“ sich wiederholen. Dort darstellend das Fazit der Lebensleistung, die wir fraglos als die größte, folgenschwerste in *Quinckes* Lebenswerk zu bezeichnen haben.

Es wäre bei aller Wertung von Größe und Kühnheit der Tat doch eine ganz oberflächliche Auffassung, wenn man *Quincke* nur als den *Erfinder der Lumbalpunktion* als einer technischen Methode feiern wollte. Ich gehe wohl kaum zu weit, wenn ich sage: Was für die Diagnostik der Brustorgane *Auenbruggers* Inventum novum, die Perkussion, *Laennecs* Auscultation geworden ist, was für die Diagnostik der Bauchorgane die jüngste, dritte, große physikalisch-diagnostische Methode, das Röntgenverfahren, geworden ist, das bedeutet fast in gleich weittragendem Sinne für die Krankheiten, die im knöchernen Schädel und im Wirbelkanal verborgen sind, die *Quincke*sche Lumbalpunktion. Nicht diagnostische Methode allein, von vornherein hat sich *Quincke* auch für ihre therapeutische Bedeutung eingesetzt, und daß durch sie auch *Biers* Lumbalanästhesie möglich war, erweitert nun um einiges ihre Bedeutung. Aber wie einst in den 3 Bänden der „Auscultation médiate“ *Laennec* die Bedeutung seines Vorgehens auswertete für die Gesamtheit der Krankheiten der Brustorgane und so die Grundlage schuf für die Diagnostik der Herz- und Lungenkrankheiten überhaupt, so hat *Quincke* mindestens für die Krankheiten der Hirn- und Rückenmarkshäute ihre Erkennung, zum Teil auch ihre Behandlung, den Ausbau selbst vollzogen. Wir finden in den beiden großen Abhandlungen der Zeitschrift für Nervenheilkunde der Jahre 1909 und 1910 zur Pathologie der Meningen ein reiches Beobachtungsmaterial an Kranken niedergelegt, das die Druckverhältnisse des Liquors, die Cytodiagnostik, die chemische wie die immunbiologische Diagnostik des Liquors fast erschöpft. Wir wissen erst heute, welch unübersehbare Fülle von Arbeiten — man denke allein nur an die Lues des cerebrospinalen Nervensystems — zur Voraussetzung haben, daß durch *Quinckes* Lumbalpunktion ein Einblick in die Vorgänge von Hirn und Rückenmark und

deren Hüllen möglich wurde, von dem die Vorzeit nichts ahnte. Wieder sind es nicht nur diagnostische Konsequenzen, die gezogen werden, gerade die Syphilistherapie jener Krankheiten orientiert sich an den Resultaten, die die Lumbalpunktion ergibt. Wenn ein so hervorragender Kenner wie *Nonne* in der Lehre der Hirn-Rückenmarkssyphilis kurzweg von den 4 Reaktionen spricht, die maßgebend sind, so erinnern wir uns daran, daß nur eine von ihnen aus der Untersuchung des Blutes hervorgeht, daß die 3 anderen, die WaR. im Liquor, die Pleocytose und die Globulinreaktion nur zu gewinnen sind durch die *Quincke*sche Punktion. Eitrige Meningitis, tuberkulöse Meningitis, wer könnte all das aufzählen, was mit einem Schlage zu erforschen möglich war, als *Quincke* „bahnbrechend", hier im eigentlichsten Sinne des Wortes, uns lehrte, in den Subarachnoidalraum einzudringen. Nicht ein glücklicher Moment, eine zufällige Ideenverknüpfung, wie sie oft zu großen Errungenschaften in Medizin und Naturwissenschaften geführt haben, ist es, vielmehr ein durchaus bewußtes Vorgehen. Für die „*Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit*" hat sich schon der Berliner Privatdozent im Jahre 1872 interessiert, als er in der Anatomie bei *Reichert* studierte, wie sich eine Aufschwemmung von Zinnober verhält, wenn man sie Hunden in den Subarachnoidalraum des Rückenmarkes spritzt. Damals geht er in der Gegend der oberen Halswirbel ein, präpariert, von zwei Processus spinosi ausgehend, die Wirbelbogen frei, stößt durch das Ligamentum intercrurale, möglichst nahe der Mittellinie die Nadel ein, um dann Zinnoberemulsion zu injizieren. So stellt er fest, daß ein Zusammenhang existiert zwischen den Subarachnoidalräumen des Hirns und Rückenmarks, daß eine Strömung während des Lebens nach beiden Richtungen, vom Rückenmark zum Gehirn und umgekehrt stattfindet, daß auch zwischen Arachnoidalraum und Subarachnoidalraum eine Kommunikation existiert, und studiert endlich die Abflußwege des Liquor cerebrospinalis. Es interessieren ihn die Beziehungen des Opticus und seiner Umgebung zur Schädelhöhle, die Funktion der Plexus choreoidei, die Beziehungen der andern Räume des Schädels zu den Hirnventrikeln. Er führt den Tod bei einigen Versuchstieren auf die plötzliche Steigerung des Liquordruckes zurück, kurz, wer heute nach 50 Jahren die groß angelegte bedeutende Arbeit des noch nicht 30 jährigen zur Hand nimmt, könnte meinen, von da sei nur *ein* Schritt bis zum Eingriff der Lumbalpunktion am Menschen gewesen. Im Jahre 1878 folgt eine Studie über den „*Druck in Transsudaten*", im Abdomen, in den Pleuren und in den Hirnhöhlen, bei Hydrocephalus und Hydrorachis wird der Druck bei verschiedenen solchen Kranken gemessen und für die Mechanik der Entstehung des Hydrocephalus Wichtiges erschlossen. Erst viel später beschäftigt den 50 jährigen Kliniker in Kiel die Frage, wie 2 Kindern mit Hydrocephalus zu helfen sei. Beim

einen versucht er, durch Trepanation Druckentlastung herbeizuführen. Da erinnert er sich an die fast 20 Jahre zurückliegende Arbeit seiner Berliner Zeit, an die Injektionen des Zinnobers bei seinen Versuchshunden, und wenn er damals gelegentlich das Rückenmark verletzte, so daß es zu Paraplegien bei den Tieren kam, so beschließt er, so weit unten am Rückgrat einzugehen, daß er höchstens die Cauda equina, nicht mehr das Rückenmark selbst verletzen kann, und in der Tat gelingt ihm der therapeutische Eingriff der Druckentlastung des Gehirns. Gibt es ein schlagenderes Beispiel, diejenigen zu belehren, die aus falscher Sentimentalität den Tierversuch mit dem aufreizenden Schlagworte „Vivisektion" bekämpfen!? Eine Tat zum Segen der Menschheit, für alle Zeiten, solange die Menschheit lebt und leidet, wäre nicht geschehen, wenn dem jungen Forscher das Tierexperiment erschwert worden wäre. Heute droht uns nicht nur von unwissenden Schwärmern und Ignoranten Gefahr für die Forschung am Tiere, sondern unsere wirtschaftliche Not schränkt diese Arbeitsrichtung bedenklich ein. Wer im Leben die Lichtseiten sucht — und der Arzt hat in allem Kritik mit Optimismus zu kombinieren —, mag grade aus *Quinckes* Lebenswerk lernen, daß es unserer Generation auf der anderen Seite nichts schadet, wenn sie wieder zu Erfahrung und Forschung am Krankenbett zurückgedrängt wird und nicht ihr ganzes Sinnen und Trachten auf Laboratorium und Tierexperimente konzentriert. Die Einstellung in dieser Stunde auf *Quinckes* wissenschaftliches Werk mag uns Lehre sein. Wir sehen den reifen *Quincke* fast ausnahmslos als Kliniker — als Arzt seinen Ausgang nehmen von der Beobachtung des Kranken, der einzelne Krankheitsfall wird durchgearbeitet, sorgfältig klinisch studiert, dadurch strömen ihm die Ideen zu, mögen sie diagnostische, pathogenetische, therapeutische Gedanken sein, von dort der Anfang. Mögen Laboratoriumsarbeiten, Tierversuche folgen, stets hat der Weg in kleinem Kreise zurückzuführen zum kranken Menschen. „Trieb zum Erforschen und Nachdenken über den Einzelfall", das ist es — *Quincke* hat es einmal wörtlich vom Praktiker so gefordert —, was er an sich in ungewöhnlicher Weise zur Wahrheit gemacht hat. Wer den weiten Weg sucht, der mag in theoretischen Instituten wirken. Ein Mangel an Ehrfurcht vor dieser Arbeitsrichtung liegt niemandem ferner wie dem Kliniker, ja, in stiller Resignation wird er erleben, wie der die großen Probleme des Lebens besser zu ergründen hilft, der ohne Ablenkung ein Ziel im Auge behalten darf und nur diesem lebt. Und doch müsste der Theoretiker an den Fragen vorübergehen, die nur die unendliche Mannigfaltigkeit der Natur — in unserem Falle die Krankheit des einzelnen Menschen — hervorbringt, da liegt die Ergänzung, ja, die Befruchtung auch für den theoretischen Forscher, die stets die Klinik ihm geben wird. Möchte auch die moderne Klinik sich wieder voll dessen bewußt werden, daß sie, in unmittelbarer Be-



ziehung zum Kranken arbeitend, zwar die experimentelle Pathologie *braucht*, aber nicht pathologische Physiologie *ist*. Die großen deutschen Kongresse dieses Jahres, der Internisten- wie der Chirurgenkongreß, zwingen zu diesem Wunsche, denn fast mit Schrecken haben wohl alle klinisch eingestellten Naturen empfunden, daß es an der Zeit ist, sich der Quellen wieder bewußt zu werden, aus denen die großen Ärzte aller Zeiten geschöpft haben. Nicht unter der Devise „Hippokratismus" ist das getan. Niemand kann das, was ich meine, mißverstehen, wenn ich auf das Vorbild *Quinckes* verweise. Schon, was wir bisher von seinem Wirken übersahen, zeigte ihn oft genug das Experiment heranziehend und arbeitend im Zeichen pathologischer Physiologie, und dennoch ist dieses Schaffen ihm als dem Forscher nur Mittel zum Zweck. Auch geht er nicht aus von kasuistischen Raritäten. Es sind ganz große Komplexe klinischer Bilder wie die der Leberkrankheiten, der Anämien, der Krankheiten der Meningen oder, wie wir gleich hören werden, der Lungenerkrankungen, die ihn bei der täglichen gründlichen klinischen Visite ergreifen, die ihm immer wieder die Frage vorlegen: Wie sie besser erfassen? und gerade auch: Wie sie behandeln? Daraus erwächst offenbar bei ihm der Trieb der Erkenntnis, nicht wie bei den meisten Internisten der jüngeren Generation aus dem Rest einer Laboratoriumsvorbildung, die man neben der Stationsarbeit in sein ärztliches Leben hinüberzuretten sucht, nicht ein Dualismus von Krankenhauspflichten und Forschersehnsucht. Wer klinisch wirken will, hat beides zu verschmelzen, die Resignation, nicht reiner Forscher zu sein, darf nicht von dem, der sich der Klinik widmen will, als schmerzlicher Verzicht empfunden werden. Wir dürfen uns mit Stolz bewußt sein, daß unsere Aufgabe eine ganz andersartige ist. Sie ist zu dürftig definiert, wenn sie nur bestehen soll in der Anwendung von Ergebnissen oder dem Ausbau von Anregungen, die uns ein theoretisches Institut nach irgendeiner Richtung hin gibt. Auch da liegen Aufgaben. Der Kliniker aber bleibt in seinem Wirken geschlossen, wenn er am Krankenbette handelt und denkt, wenn aus seinem Denken Probleme wachsen, die er, vielleicht naif, vielleicht fast dilettantisch dem Theoretiker scheinend, in seiner Art zu lösen sucht, unter wacher Heranziehung von allem, was ihm dienen kann. Aber *der Ausgang vom Krankenbett und die Rückkehr zum Krankenbett ist ihm Wirkungsgrundlage. Das heiße klinisches Arbeiten. Es steht zur Zeit bei manchen in Gefahr. Da sei uns ragendes Vorbild Heinrich Quincke!* „Aus dem unscheinbaren Keimling" — um *Quinckes* Worte, die er in anderem Zusammenhange gebracht hat, zu geben — „ist der überragende Baum geworden. In der Wohltat dieses Schattens werden für alle Zeiten", selbst wenn *Quinckes* Name vergessen sein sollte, „kranke Menschen leben". *Das bedeutet das klinische Werk der Erschließung der Meningen durch die Lumbalpunktion.*



Nicht die technische Methode der Punktion hat unmittelbar Krankheitsbilder erschlossen, sondern die Art, wie er seine Methode auszubauen verstand. Das Krankheitsbild der *Meningitis serosa*, von ihm geschaffen, hat Gegenwartswert — mögen auch bakteriologisch orientierte Kliniker es in andere Gruppierung aufteilen wollen — nicht anders, wie die Pleuritis exsudativa uns unter gewissen Gesichtspunkten einheitliches Krankheitsbild bleibt. *Der therapeutische Wert der Lumbalpunktion*, die Prophylaxe des lebensbedrohenden Hirndrucks scheint mir, entgegen manchen Anschauungen, lebensrettende Wirkung zu haben. Daß auch der *Typhusbacillus* eine eitrige Meningitis hervorrufen kann, stellte *Quincke* zuerst fest. „*Anosmie bei Hirndruck*", „*Kopftrauma und Spinaldruck*, nur in kurzem Zitieren kann einiges genannt werden. Ein anderes altes Interesse leitet ihn ebenfalls immer wieder zum Studium des Zentralnervensystems hin. Hatten doch die beiden Assistenten von *Frerichs*, *Bernhard Naunyn* und *Heinrich Quincke*, sich mit dem „*Einfluß des Zentralnervensystems auf die Wärmebildung im Organismus*" befaßt, hatten gezeigt, daß Durchtrennungen des Rückenmarks von einer Steigerung der Körpertemperatur gefolgt seien, „die mit der größten Wahrscheinlichkeit auf eine Vermehrung der Wärmeproduktion zurückgeführt werden müsse". Sie ziehen die Stoffwechseländerung bei diesen Zuständen heran, legen die Grundlage für die Wärmeökonomie im Fieber. *Quincke* beobachtet zur selben Zeit „*einige Fälle exzessiv hoher Todestemperaturen*" bei Quetschungen, Kompressionen des Halsmarks, Pachymengitis und Urämie. Die Berner Zeit gibt ihm Gelegenheit, die „*Wärmeregulation beim Murmeltier*" zu studieren und die Temperaturerniedrigungen nicht als Ursache, sondern als Folge der Schlafsymptome zu erweisen. *Er postuliert ein kalorisches Zentrum*, durch dessen Einwirkung auf die Organe des Körpers Stoffwechsel und Wärmeproduktion beeinflußt werden, eine Auffassung, die sich nicht allzuweit entfernt von der modernen Vorstellung der hormonalen Bedingtheit des Winterschlafes. Eine Chorea beim Hunde wird beschrieben, „cerebrale Muskelatrophien" studiert. Zahlreich sind die Dissertationen und anderen Schülerpublikationen aus dem Gebiete der Neurologie. Hier will ich nur noch der Arbeit gedenken, die die „*Mitempfindung bei Krankheiten*" zum Gegenstande hat, und in der, wiederum rein auf Krankenbeobachtung fußend, ein wertvolles Material niedergelegt ist für das heute so aktuell gewordene Kapitel der Schmerzempfindung innerer Organe und deren Ausstrahlung.

Soweit sich *Quincke* für *Infektionskrankheiten* interessiert hat, hat er ebenfalls die rein klinische Richtung vertreten. Daß er die *typhöse Meningitis als erster* nachwies, wurde erwähnt. Er fand auch *zuerst im roten Knochenmark der Typhuskranken* Typhusbacillen mit derselben Konstanz wie in der Milz. Dem Ärztlichen Verein ist erinnerlich, wie



daraus sein Interesse für die *Spondylitis typhosa*, ja, für Formen der Spondylitis überhaupt hervorging, die bisher klinisch kaum beachtet wurden. Die „*Fleischvergiftung*“ interessiert ihn, das Studium der *Protozoenenteritis* führt 1890 zur Behauptung, daß die Bedeutung der Protozoen für die Erzeugung von Darmleiden bisher unterschätzt wurde. Zu Beginn des Krieges weist er auf die „*Wandlungen des Ruhrbegriffes*“ hin. „Die Ruhr ist, so sagt er, weder anatomisch noch ätiologisch einheitlich begründet. Sie ist und bleibt vielmehr ein klinischer Begriff, der sich mit der Zeit in eine Reihe von Krankheiten verschiedener Entstehungsursachen auflösen wird.“ „Den Namen Ruhr nur auf die durch die verschiedenen Ruhrbacillen erzeugten Fälle anzuwenden halte ich“ — so sagt *Quincke* — „schon deshalb nicht für zweckmäßig, weil für viele Fälle der Nachweis nach der einen oder der anderen Seite sich gar nicht erbringen läßt.“ Wie lange mußten unsere Militärärzte, allzu einseitig im bakteriologischen Denken geschult, vom Seuchengesetzt suggeriert, im Kriege umlernen, bis sie annähernd begriffen hatten was das heißt. Das eben ist klinisches Denken vom Bedürfnis des Krankenbettes und von der Erfahrung am Kranken ausgehend. Mit der Versorgung der Hautabteilung in Kiel betraut, hat er auch den Dermatologen ein Wichtiges gegeben. Er hat als erster *Favuspilze* beschrieben, zunächst 3 Arten kennen gelehrt, im Impfversuch den Nachweis erbracht, daß die Favuskrankheiten durch jene Pilze hervorgerufen werden, ein wichtiges Krankheitsbild dieser Spezialität wohl restlos ätiologisch aufgeklärt.

Noch einer Großstadt *Quinckes* ist zu gedenken: *Quincke ist der Begründer der Lungenchirurgie*, wohl der einzige Internist, der Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie war. Mit Fug und Recht. Wie *Quincke* einst eine Pyonephrose durch Drainage entleerte, nachdem er auf *Kochers* Rat in Bern durch eine Lage von Zinkpaste entzündliche Verklebungen zwischen Bauchfell und dem Eitersack des Nierenbeckens erzeugte, so daß er ihn von vorn eröffnen und drainieren konnte, hat er zu einer Zeit, als man den Pneumothorax noch als lebensbedrohend fürchtete, mit analogem Vorgehen auch beim Lungenabsceß entzündliche Verklebungen der parietalen und visceralen Pleura erzeugt und ist operativ dann zur Entleerung der Höhle in der Lunge geschritten. *Die Pneumotomie* beim Lungenabsceß, dann auch bei der Bronchiektase, ja, phtisischen Kavernen, sind sein kühnes Wagnis. So wurde er gebeten, auf der Hamburger Naturforscherversammlung (1901) vor *Garrè* das Referat über Lungenchirurgie zu erstatten. Wir wissen wie andere Internisten, so *Lenhartz*, später *Brauer*, ihm gefolgt sind. Heute ist die Lungenchirurgie ein so wichtiger Teil der Chirurgie überhaupt geworden, daß der unbegrenzte Reichtum des Internisten gerne und vernünftigerweise dieses Gebiet dem überlassen wird, der den Leisten



dazu besitzt. *Die Monographie der Lungenchirurgie mit Garrè*, in 2. Aufl. erschienen, ist aus jenem Hamburger Referat und aus dem „*Grundriß der Lungenchirurgie*" herausgewachsen. Zahlreiche Publikationen gehen diesen zusammenfassenden Abhandlungen über Lungenchirurgie voraus.

Anders als die Berliner Medizinische Schule, aus der er hervorwuchs, hat sich sein Interesse grade auch therapeutischen Fragen zugewandt. Auch das scheint mir für den unvermeidlich, der rein klinisch denkt und klinisch, d. h. am Krankenbette, wirkt. Auch kleine Hilfen dem Kranken zu bringen, mit Einzelfragen sich dabei zu befassen, ist er nicht zu groß. Wie wertvoll ist uns die „*Quincke*sche *Lagerung*", wenn der Eiter aus den Bronchialbaum durch entsprechende Lagerung des Kranken, der Schwere folgend, abläuft, und so mancher Absceß ohne Operation zur Heilung gebracht wird, oder eine Bronchiektase ihr Secret verliert, eine Bronchioblennorrhöe verschwindet, noch im vorigen Jahre greift er auf älteste Behandlungsmethoden zurück, indem er bei umschriebenen Erkrankungen der Rückenmarkshöhlen und der Hirnhäute das *Glüheisen* wieder empfiehlt, auch für die Spondylitis, oder bei chronischen Kopfschmerzen, entzündliche Zustände des Schädelinnern annehmend, *Hautreizmittel* empfiehlt, die selbst bis zur Nekrose der Kopfschwarte zum Zwecke der Heilung geführt werden sollen, die alte, „*ableitende Behandlung*" will er wieder zu Ehren bringen. Zur „*Technik der Darmspülungen*" empfiehlt er 1887 das *weiche Darmrohr* und kämpft gegen den harten Ansatz beim Einlauf, ein Kampf, der nach 35 Jahren noch immer manchem Praktiker gegenüber leider berechtigt ist. Durch „*kühles Wasser im Wasserkissen*" antipyretisch zu wirken, Apparate zur Krankenpflege, wie *fahrbare Badewannen*, *Thermophore* und ähnliches zu empfehlen, wird er nicht müde. Die „*therapeutische Anwendung der Wärme*" ist dem, der die Mitempfindung bei Organkrankheiten und die ableitende Behandlung durch Hautreize kennt, wichtig. Die „*Bettlage des Kranken*", die „*Ventilation des Krankenzimmers*", die „*Reinlichkeit*", die „*Bewegungsübungen bei Nachbehandlung innerer Krankheiten*", sind ihm wesentlich genug, daß er sich publizistisch äußert. Bei der Dosierung von Arzneimitteln danken wir ihm die „*kleinen Meßgefäße*", die das unsichere Maß des Eßlöffels der alten Pharmakopoe vermeiden lassen. Auch in der medikamentösen Therapie äußert er sich wiederholt. Bei der *Salicylsäurewirkung* interessiert ihn die Salicyldyspnoe, die er schon 1882 mit dem Säurekoma des Diabetes vergleicht. Er empfiehlt die *künstlichen Bitterwässer*, „weil jeder, der die entbehrlichen natürlichen verordnet und jeder, der sie konsumiert, indirekt Unternehmungen unterstützt, welche sich durch bodenlose Reklame dem Ärztlichen und dem Laienpublikum aufdrängen und durch Profanierung wissenschaftlicher bekannter Namen geeignet sind, das Ansehen des ärztlichen Standes zu schädigen." Ein Zitat schon aus dem Jahre 1880, das weit



über die Frage der Bitterwässer hinaus ärztlichen Gegenwartswert besitzt.

Hier hören wir einmal seine gerechte Entrüstung, und er konnte grollen in jugendlichem Zorn bis in sein Alter hinein, konnte ebenso, warmen Herzens und unbedingter Pflichterfüllung voll, sich einsetzen für das Wohl des Kranken, für die Aufgabe des Praktikanten und Examenskandidaten, wie für *das soziale Wohl des notleidenden Ärztestandes.* Viel hat er dafür geschrieben, noch mehr getan, und an den oft so verständnislosen Gesetzgeber appelliert. Immer vornehm, aber dennoch, wo er es nötig fand, mit Schärfe. Das etwa sei das Bild *Quinckes,* soweit er in seinen Werken uns in Erscheinung tritt.

Über dem Werk steht die Persönlichkeit. Lebhaft und frisch bis zuletzt, ungemein zugänglich nicht nur im Geben, sondern auch grade im Empfangen. Kaum ein Fortbildungskursus in Frankfurt, bei dem er nicht unter den Hörern zu finden war, fast beschämend für den Jüngeren, den Meister unter den Hörern zu sehen, alles voll Interesse in sich aufnehmend, aber mit Kritik verarbeitend. So kennen wir ihn, streng und doch auch gütig, selbst dem jüngsten, wissenschaftlich arbeitenden Kollegen gegenüber, mit dem er ernsthaft, aber wie mit einem Gleichgestellten diskutieren konnte, ganz frei vom Empfinden, der Überragende zu sein. Hoch die Gestalt, lebhaft das Auge, ritterlich und bescheiden uns wie eine Verkörperung der alten Zeit, auch in dem Sinne, daß er die politischen Wandlungen der Gegenwart nicht ertrug und wohl verzweifelte am Schicksal seines Vaterlandes. Daß der innere Kongreß unter den Augen der Franzosen tagen sollte, war ihm ein Greuel, aber er überwand sich und hatte Freude in diesem Frühjahr noch mit seinen Schülern zusammenzusein. *Hoppe-Seyler*, *Hochhaus*, *Wandel*, *Külbs*, *Pfeiffer* sind Namen von solchen, die in großen, leitenden Stellungen das mit verwerten durften, was ihnen der Meister gab. Bei aller Größe der Leistung und des Erfolges innerste Schlichtheit, nie auf den Eindruck, gar auf Effekt bedacht. *Quincke* war kein glanzvoller Lehrer, er gab wohl dem älteren Studenten, der das Wesentliche erfassen konnte, viel. Er war kein Konsilarius, dem die Last der Privatpraxis die Arbeit in der Klinik unterdrückt hätte. Daß grade er die Freiheit genießen durfte, nicht aus wirtschaftlichen Motiven sich verbrauchen zu müssen, erscheint als gütiges Geschick. Aber auch in anderer Lage, *Quincke* wäre nie ein Geschäftsmann geworden, dafür fehlte jede Begabung. Er verstand ganz den praktischen Arzt in der Schwere seiner Lage, auch in der Abgrenzung seines Wirkens gegenüber dem überhandnehmenden Spezialistentum. Er tritt für die Aufgabe des Hausarztes ein, beklagt den Rückgang der Bedeutung dieser wertvollen Institution, fordert aber von ihm wie von sich selbst „Gediegenheit des Urteils". Gründlichkeit nicht nur der Kenntnisse, auch der Allgemeinbildung, selbst bis zuletzt bestrebt,



universell alles in sich aufzunehmen, weit über den Rahmen seiner Disziplin hinaus. So hat er auch hier in Frankfurt stets hilfsbereit den Ärzten zur Seite gestanden, uns aber von der Fakultät steht es in dankbarer Erinnerung wie er im Kriege, als er Fachvertreter im Felde war, klinische Stationen leitete und von neuem den Unterricht in der inneren Medizin für unsere Studenten übernahm. Was *Quincke* war als Mensch, werden nur die erfassen, die ihm nahestanden. Viele blieben dem, in freundlicher Zurückhaltung in sich abgeschlossenen Manne, der wohl nur dem Unbekannten in seiner präzisen Art fast trocken erschien, ferne. Wir alle aber stehen staunend vor dem, was bleibend seine Tat ist, vor seinen wissenschaftlichen Werken als dem sichtbaren Ausdruck seines Wesens. Seine Rektoratsrede in Kiel endet mit dem Gedanken: Das Objekt aller Universitätswissenschaften ist der Mensch, aber von der Medizin gilt das in ganz besonderer Weise. Jene Rede schließt mit einem Verse aus Sophokles Antigone. Auch wir sagen, rückschauend auf das Leben eines ganz großen Klinikers:

„*πόλλα τὰ δεινὰ κοὐδὲν ἀνθρώπου δεινότερον πέλει*“: Vieles Wunderbare lebt, doch nichts ist wunderbarer als der Mensch.

Arbeiten von H. Quincke.

1862. Notizen über die Eierstöcke der Säugetiere. Zeitschr. f. wissensch. Zool. **12**.
De acidi malici effectu in animalibus observato. Inaug.-Diss. Berlin 1863.
Über die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Darmschleimhaut. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868.
Beobachtungen über Capillar- und Venenpuls. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 34.
Über das Verhalten der Eisensalze in Tierkörper. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 757.
Über den Einfluß des Nervensystems auf die Wärmebildung im Organismus (mit *B. Naunyn*) I. II. Ebenda 1869.
Einige Fälle excessiv hoher Todestemperaturen. Berl. klin. Wochenschr. 1869.
Über Imbibition. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **3**, 33. 1870.
Beiträge zur Entstehung der Herztöne und Herzgeräusche. Berl. klin. Wochenschr. 1870.
Über den Blutstrom in den Lungen (mit *E. Pfeiffer*). Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871.
Ein Fall von Aneurysma der Leberarterie. Berl. klin. Wochenschr. 1871.
Zur Behandlung der Pleuritis. Berl. klin. Wochenschr. 1872.
Balneologische Tafeln. Berlin, Hirschwald 1872.
Über den Hämoglobingehalt des Blutes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **54**. 1872.
Zur Physiologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Arch. f. Anat. f. Physiol. 1872.
Dilatatio ventriculi mit Durchbruch ins Colon. Eigentümliches Verhalten des Urins. Korrespondenzbl. der Schweizer Ärzte 1874.
Über die Inkubationszeit des Abdominaltyphus. Ebenda 1875.
Über Vagusreizung beim Menschen. Berl. klin. Wochenschr. 1875.
Über fetthaltige Transsudate. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **16**. 1875.
Über perniziöse Anämie. Sammlung klin. Vorträge Nr. 100. 1876.





Symptomatische Glykosurie. Berl. klin. Wochenschr. 1876.
Über die Wirkung kohlensäurehaltiger Getränke. Über den Einfluß des Schlafes auf die Harnabsonderung. Arch. f. exper. Pathol. **7**. 1877.
Ein künstliches Karlsbad. Dtsch. med. Wochenschr. 1877.
Weitere Beobachtungen über perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1877.
Über perniziöse Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877.
Über Siderosis. Festschrift zum Andenken an *Albrecht v. Haller*. Bern 1877.
Empyem des Nierenbeckens mit Drainage behandelt. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärtze 1878.
Über den Druck in Transsudaten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **21**. 1878.
Ein Apparat zur Blutfarbstoffbestimmung. Berl. klin. Wochenschr. 1878.
Ulcus oespohagi ex digestione. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **21**. 1879.
Über postmortale Temperaturen. Ebenda **24**. 1879.
Krankheiten der Gefäße. In Ziemssens Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. 2. Aufl. 1879, **6**, 323—624, I. Aufl. 1876.
Über Coma diabeticum. Berl. klin. Wochenschr. 1880.
Über Bitterwässer. Dtsch. med. Wochenschr. 1880.
Zur Pathologie des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **25** u. **27**. 1880.
Über Dosierung und Anfertigung flüssiger Arzneien. Dtsch. med. Wochenschr. 1881.
Über Wärmeregulation beim Murmeltier. Arch. f. exper. Pathol. **15**. 1881.
Albuminurie nach Blutverlust. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **30**. 1882.
Über die Entstehung des Magengeschwürs. Mitt. des Vereins Schleswig.-Holst. Ärzte in der Med. Wochenschr. 1882.
Über Ascites; Über die geformten Bestandteile von Transsudaten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **30**. 1883.
Über einfache Scharlachwassersucht. Berl. klin. Wochenschr. 1882.
Über akutes umschriebenes Hautödem. Monatsschrift f. prakt. Dermatol. 1882.
Über Klappenbildung an der Kardia. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **31**. 1882.
Anosmie bei Hirndruck. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1882.
Zur Kenntnis der Salicylsäurewirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1882.
Zur Physiologie und Pathologie des Blutes III—VI. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **33**. 1883.
Über das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Copaivabalsam. Arch. f. exper. Pathol. **17**. 1883.
Schwitzbett. Monatsschr. f. ärztl. Polytechnik. Badewannen. **5**. 1883.
Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95**. 1884.
Über einige Bedingungen der alkalischen Reaktion des Harns. Zeitschr. f. klin. Med. 1884.
Über Abkühlung mittels Wasserkissen. Dtsch. med. Wochenschr. 1884.
Über die Entstehung der Gelbsucht Neugeborener. Arch. f. exper. Pathol. **19**. 1885.
Über sogenannte Chorea beim Hund. Ebendas. **19**. 1885.
An die Praktikanten der Medizinischen Klinik in Kiel. Leipzig, Vogel 1885.
Über Fleischvergiftung. Mitt. d. Vereins Schlesw.-Holst. Ärzte **10**. 1885.
Erster Bericht über Pneumonie-Statistik. Ebenda 1885.
Ein Verschlußthermometer. Berl. klin. Wochenschr. 1885.
Über Favuspilze. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1885; Kongreß f. inn. Med. 1886; Arch. f. exper. Pathol. **22**. 1886.
Über Luftschlucken und Schluckgeräusche. Ebenda **22**. 1887.
Zur operativen Behandlung der Lungenabscesse. Berl. klin. Wochenschr. 1887.



Über Favus. Über Herpes tonsuruns. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1887.
Zur Technik der Darmspülung. Illustr. Monatsschr. f. ärztl. Polytechnik. Dtsch. med. Wochenschr. 1888, Nr. 14.
Über Muskelatrophie bei Gehirnerkrankungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **42**. 1888.
Zur operativen Behandlung der Lungenabscesse. Berl. klin. Wochenschr. 1888.
Doppelinfektion mit Favus vulgaris und Favus herpeticus. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1889, Nr. 2.
Beobachtungen an einem Magenfistelkranken. Über Temperatur- und Wärmeausgleich im Magen. Arch. f. exper. Pathol. **25**. 1889.
Über Luftschlucken. Verhandl. des Kongresses f. inn. Med. 1889.
Über Capillarpuls und centripetalen Venenpuls. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 12.
Zur Kenntnis der Quecksilberwirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 18.
Kritische Bemerkungen zur ärztlichen Prüfungsordnung. Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 24.
Über Mitempfindungen und verwandte Vorgänge. Zeitschr. f. klin. Med. **17**, H. 5. 1890.
Über Blutuntersuchungen bei Malariakranken. Mitt. f. d. Verein Schlesw.-Holst. Ärzte 1890, **4**, H. 12.
Bericht über die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klin. Jahrb. 1891.
Zur Reform des medizinischen Unterrichts und der Prüfungsordnung. Dtsch. med. Wochenschr. 1891., Nr. 23.
Über Hydrocephalus. Verhandl. des X. Kongresses f. inn. Med. 1891.
Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus. Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 39.
Eigentümlicher Farbstoff im Harn. Sulfonalvergiftung? Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 36.
Die Strafbarkeit der Übertragung ansteckender Krankheiten. Ärztl. Vereinsbl. 1893, Nr. 1.
Über Meningitis serosa. Volkmann, Samml. klin. Vorträge, Nr. 67. 1893.
Über Tag- und Nachtharn. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **32**. 1893.
Über puerperale Hemiplegien; Über cerebrale Muskelatrophie. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **4**. 1893.
Eine Klosetdouche (Dr. *Mundus*). Berl. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 44.
Über Amöben-Enteritis (mit *E. Roos*). Ebenda. Nr. 43.
Zur Pathologie des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 15.
Über die Perspiration bei Hautkrankheiten. Dermatol. Zeitschr. **1**, H. 4. 1894.
Über den Einfluß des Lichtes auf den Tierkörper. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **57**, 123—148. 1894.
Über Dermatitis arteficalis tarda. Defluvium capillorum subitum. *Stühler*, Epidermolysis paroxismatica. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**, 199. 1894.
Über frustrane Herzkontraktionen (mit *H. Hochhaus*). Ebenda. **53**, 414. 1894.
Zur Favusfrage. Arch. f. Dermatologie und Syphilis 1895.
Über Eisentherapie. Samml. klin. Vortr. Nr. 129. Juli 1895; Verhandl. d. Kongresses f. inn. Med. 1895.
Über Lumbalpunktion. Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 41.
Über Pneumotomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **1**. 1896.
Über Pneumotomie bei Lungen-Phthise. Ebenda.
Einige Apparate zur Krankenpflege. Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 16.
Über Eisenresorption und Ausscheidung (mit *Hochhaus*). Arch. f. exper. Pathol. **7**. 1896; Kongreß f. inn. Med. 1896.



Über direkte Eisenreaktion in tierischen Geweben. Ebenda.

Die akademischen Heilanstalten. Festschrift: Kiels Einrichtungen für Gesundheitspflege und Unterricht. Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 28.

Die Farbe der Faeces. (Vortrag im Physiol. Verein.) Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 36.

Zur Reform der Medizinischen Prüfungsordnung. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 37.

Über Meningitis serosa und verwandte Zustände. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **9**, 149. 1896.

Über therapeutische Anwendung der Wärme. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 49.

Zur Behandlung der Bronchitis. Ebenda. 1898, Nr. 24.

Diskussion über den medizinisch-klinischen Unterricht. Kongr. f. inn. Med. 1898, S. 61.

Hefe bei Darmleiden. Kongr. f. inn. Med. 1898, S. 193.

Über Spongylitis typhosa. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **4**. 1898;

Handbuch der Leberkrankheiten (mit *Hoppe-Seyler*.) Wien 1899, Hölder.

Eröffnungsrede zum 17. Kongreß für innere Medizin Karlsbad 1899.

Ebenda. Diskussion über Aneurysmen.

Über Protozoen-Enteritis. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 46—47.

Rektoratsrede. Die Stellung der Medizin zu den anderen Universitätswissenschaften. 1900.

Über Athyreosis im Kindesalter. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 49, 50.

Über Schlaflage und Bettlage überhaupt — Lesegestell. Zeitschr. f. Krankenpflege 1901, S. 1 u. 2.

Über die chirurgische Behandlung der Lungenkrankheiten. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **9**. 1902.

Zur Kenntnis der frustranen Herzkontraktionen. *von Leyden* Festschrift. Berlin, Hirschwald, 1902.

Über Lumbalpunktion (*v. Leyden* und *Klemperer*). Dtsch. Klinik **6**, 1, 351 bis 388. 1902, Lief. 54—56.

Die Technik der Lumbalpunktion. *Urban-Schwarzenberg* 1902.

Diskussion über Lichttherapie. 20. Kongreß f. inn. Medizin. Wiesbaden 1902.

Leukämie und Miliartuberkulose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**, 445, 1902.

Nachruf für *Bockendahl.* Universitäts-Chronik für 1902.

Zur Kasuistik der visceralen Syphilis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**, 1. 1903.

Grundriß der Lungenchirurgie (mit *C. Garré*). G. Fischer, Jena 1903.

Über Spondylitis infectiona. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**, 714. 1903.

Über einige seltenere Lokalisationen des akuten umschriebenen Ödems. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 1 u. 2.

Zur Pathologie der Harnorgane. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 290. 1904.

Enteroptose und Hängebauch. Therapie der Gegenwart 1905, Nr. 1.

Der Einfluß der sozialen Gesetze auf den Charakter. Schlesische Zeitung, Oktober 18, 19. 1905.

Die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 46—47.

Über ärztliche Spezialitäten und Spezialärzte. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 25—26.

Über Hydrops toxicus. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 40.

Reinlichkeit an verborgener Stelle. Blätter für Volksgesundheitspflege 1906. Nr. 12.



Über Deckenluftventilation durch Wind. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 37.
Über Laryngoptose und verwandte Ptosen. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 49.
Zur Pathologie der Meningen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **36**, 343—399. 1909.
Über den Wert der Chloralhydrate für pathologische und lokaltherapeutische Zwecke v. Prof. *Heller*, Kiel. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 47.
Experimentelles über Luftdruckerkrankungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Therapie **62**, 464—493. 1910.
Zur Pathologie der Meningen II. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **40**, 78—130. 1910.
Kopftrauma und Spinaldruck. Monatsschr. f. Unfallheilkunde und Invalidenwesen **17**, 1910, Nr. 10—11.
Die Reichsversicherungsordnung für Ärzte und Publikum. Schlesische Zeitung 1911, Nr. 94, 97, 100, 7., 8., 9. Februar.
Lymphurie? Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25.
Lungenchirurgie (mit *C. Garré*). II. Aufl. Jena, Fischer 1912, 250 S.
Wirtschaftliche Verhältnisse der Ärzte und der Krankenversorgung. „Tag", Nr. 288.
Wandlungen der Medizin in Wissenschaft und Praxis. Berlin, Julius Springer 1913.
Heilkunde in „Das Jahr 1913". Teubner, Leipzig.
Über den Blutstrom im Aortenbogen. Wiesbadener Kongreßbericht 1913, S. 235.
Krankenkassen und Ärzte. „Berliner Tageblatt", Nr. 21, 13. I. und Nr. 27, 16. I, 1914.
Neues über Krankenhausbauten. „Frankfurtes Zeitung", Nr. 41, Erstes Morgenblatt, Dienstag, 10. Februar 1914.
Über die therapeutischen Leistungen der Lumbalpunktion. Therapeut. Monatshefte, 28. Jahrg. Juli 1914.
Über die Wandlungen des Ruhrbegriffs. Med. Klinik 1914, Nr. 46.
Knoblauch und *Quincke*, Über kryptogene Fieber. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 29.
Der Hydrops bei Nephritis. Med. Klinik 1916, Nr. 13.
Ein Thoraxkompressor. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 32, S. 1175.
Einnehmen fetter Öle. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 30, S. 1108.
Ein Stuhlgangseparator. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 37.
H. Hochhaus, Nekrolog Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 48.
Keine Vergeudung von Dungstoffen. „Frankfurter Generalanzeiger", 16. April 1917.
Über Rheumatismus. Dtsch. med. Wochenschr. 8., 15. August 1917, Nr. 33.
Zur Messung der Körperwärme. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 28, S. 766.
Zu dem Gesetzentwurf zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 27.
Zur Verhütung des Schnupfens. Blätter für Volksgesundheitspflege, 18. Jahrg., Nr. 9/10. 1918.
Über ansteckende Krankheiten und die Strafbarkeit ihrer Übertragung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 39.
Über ansteckende Krankheiten und die Strafbarkeit ihrer fahrlässigen Übertragung. Deutsche Revue, Mai 1919.
Bewegungsübungen bei Nachbehandlung innerer Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 44, S. 1340.
Zur Behandlung der Addisonschen Krankheit. Therapeut. Halbmonatshefte 1920, J. 2, S. 42.
Über akutes umschriebenes Ödem und verwandte Zustände. Med. Klinik 1921, Nr. 23—25, S. 671 usw.
Über ableitende Behandlung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30, S. 935.
Rudolf Virchows Einfluß auf die praktische Medizin. Med. Klinik 1921, Nr. 42.
Über Spondylitis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1922, **34**, 624—636.



(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. *G. v. Bergmann*].)

Muskelfunktion, Nervensystem u. Pathologie der Gallenwege.

I. Untersuchungen über den Schmerzanfall der Gallenwege und seine ausstrahlenden Reflexe.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1922.)

Einleitung.

Die Ursachenreihe für die Genese der Gallensteine läßt sich nach unseren heutigen Anschauungen, besonders beruhend auf den Untersuchungen *Naunyns*, *Aschoffs* und *Bacmeisters*, *Lichtwitzs*, *Schades* und *Chauffards*, kurz als Stauung, Infektion, Anreicherung und erleichterte Ausfällbarkeit des Cholesterins und der Kalksalze in der Galle bezeichnen, sie enthält in dem zum Teil noch umstrittenen Wechsel der Wertigkeit dieser Entstehungsbedingungen als die allen Theorien gemeinsame und für sie notwendige Voraussetzung: die Stauung. Aber gerade über die Bedeutung dieses Momentes ist unser Wissen noch ein sehr geringes. Von *Aschoff* erhielten wir eine gute anatomische Beschreibung der Stauungsgallenblasen. Für ihre Entstehung spielt in der allgemeinen Anschauung der Druck von außen auf die Gallenwege durch das weibliche Korsett und den graviden Uterus eine oft behauptete, aber doch wohl wenig klare Rolle. *Berg* hat sich als erster um die genaue Klärung der Ursachen der Stauungsgallenblase bemüht. Gewisse angeborene Anomalien im Bau der Gallenblase und des Ductus cysticus und gewisse ungünstige topographische Verhältnisse, besonders zwischen Blase und Leber, konnte er dafür anführen. Und in gleicher Richtung verdanken wir in neuester Zeit den eingehenden Arbeiten *Schmiedens* und *Rohdes* eine beträchtliche Vermehrung unseres Wissens über eine große Anzahl auf rein mechanischem Wege im Verlauf des Gallengangsystems durch Abknickung usf. zur Stauung in der Blase führender anatomischer Störungen. In der Muskelfunktion der



Gallenwege selbst sieht man bisher nicht die Möglichkeit solcher Stauungsentstehung.

Ein Sektionsbefund, den der Verfasser vor Jahren bei der Sektion eines 57jährigen an allgemeiner Arteriosklerose besonders des Gehirns und Bronchopneumonie gestorbenen Mannes im Kieler Pathologischen Institut (Geh. Rat *Lubarsch*) erheben konnte, erschien ihm daher von besonderem Interesse: Ein nach dem Tode in engem Kontraktionszustand verbliebener Pylorusteil des Magens und eine deutlich spastische Einziehung an der großen Kurvatur desselben — ein Ulcus oder Narbe waren an dem Magen nicht vorhanden — fand sich und daneben eine auffallend große prall gefüllte Gallenblase, die auf Druck keine Galle durch die Papilla Vateri entleerte und bei der Öffnung reichliche, klare Galle mit schleimig breiigen, weichbröckeligen Ausfällungen aufwies. Kleine Steine waren nicht dabei vorhanden, nur gallertige Schleimkoagula, die mir ein Vorstadium multipler Steinbildung zu sein schienen, Befunde, wie sie auch *Naunyn* bereits 1892 und in seiner letzten Monographie über die Gallensteinbildung vorausgehend der eigentlichen Konkrementbildung in der Blase beschreibt. Eine bakteriologische Untersuchung der Galle ist damals leider unterblieben. Es schien diese Beobachtung die Spur eines Beweises zu enthalten für die damals vom Verfasser in Entgegnung der Rößleschen Anschauung als des Ulcus ventriculi als zweiter Krankheit, eventuell auch erzeugt durch Erkrankung der Gallenblase, in einer größeren Arbeit zur spasmogenen Ulcustheorie *v. Bergmanns* geäußerten Ansicht, daß gleiche Disposition und ähnliche auf diesem Boden entstandene Zustandsänderungen im Sinne einer Steigerung der normalen Muskelaktion an beiden Organen eventuell zum pathologischen Geschehen führen könnten, d. h. daß an Magen und Gallenwegen parallelgeschaltete Nerveneinflüsse, auch an den Gallenwegen durch zu sehr gesteigerte Kontraktion zur Abflußhemmung, Stauung und dadurch zu krankhaften Vorgängen führen könnten.

Daher bin ich gern auf den Vorschlag Herrn Professor *v. Bergmanns* eingegangen, den Versuch zu machen, an dem reichen Material von Gallenblasenerkrankungen der Frankfurter Medizinischen Klinik über diese Krankheitszustände ganz im allgemeinen genauere Bilder zu gewinnen und besonders über die Motilität der Gallenwege und deren eventuelle Störungen. Bei der bekannten Schwierigkeit, in die Bewegungsvorgänge der Gallenwege selbst Einblick zu bekommen, wurde als erstes der Versuch gemacht, Motilitätsstörungen an Magen und Darm ausgelöst von Gallenerkrankungen vor dem Röntgenschirm zu beobachten, um als Analogieschluß dann eventuell für die Gallenwege selbst neue Einsichten zu gewinnen. Beobachtungen im Schmerzanfall erschienen dafür als am geeignetsten. Aber nicht bloß die Röntgen-



untersuchung, auch die allgemeine, besonders über die Schmerzausstrahlungen, erwies sich dabei als fruchtbar.

Bei unseren nicht zu großen Kenntnissen über die Physiologie der Bewegungsvorgänge der Gallenwege erschien im Laufe der Arbeit ein experimentelles Angehen dieser Probleme geboten und durch Übertragung der dort gewonnenen Anschauungen auf Untersuchungen an Gesunden und an Kranken, sowie an für Störungen im Gallenwegsystem m. E. besonders Disponierten, glaube ich für unser Wissen auf diesem Gebiete einiges Mitteilenswerte gewonnen zu haben.

I. Untersuchungen über den Schmerzanfall der Gallenwege und seine ausstrahlenden Reflexe.

Das im Kolikanfall der Cholelithiasis zu einem der imponierendsten ärztlichen Eindrücke vom Schmerz überhaupt gestaltete Bild der von der Gallenblase ausgelösten Beschwerden setzt sich im allgemeinen aus folgenden uns durch die genauen Studien von *Head* und *Mackenzie* besonders klar gewordenen Momenten zusammen: Dem in der Tiefe des rechten Oberbauchs aufs intensivste empfundenen, am Ort der Gallenblase in der Mammillarlinie, am Rippenbogen etwa, meist ein wenig schräg nach unten zur Mediane sich ziehenden Schmerz und von ihm ausgelöst auf 3 Wegen, dem des viscero-sensiblen, viscero-motorischen und dem des Organreflexes der Schmerz im Rücken bis hinauf zur rechten Schulter und oft im Headschen Gürtel über die rechte Seite ausstrahlend, die Bauchdeckenmuskelspannung im rechten Oberbauch und als Erbrechen dem ärztlichen Wissen geläufig ein Reflex zum Gastrointestinaltrakt.

Der viscero-viscerale Reflex.

Wenden wir uns zunächst der Untersuchung dieser motorischen Beeinflussung benachbarter Organe zu. Auf die sekretorischen Störungen an Magen von der Gallenblase aus, zuerst von *Hohlweg*, *Ohly*, *Aldor* als Hyperacidität, Hypacidität und Achylia gastrica beschrieben, soll hier nicht näher eingegangen werden, vor allem da ihr Entstehungsmechanismus ein recht komplizierter und aus sehr wechselnden Bedingungen anscheinend zusammengesetzter ist.

Die Literatur, bei deren Durchsicht die Miterkrankung der Nachbarschaft der Gallenwege, des Duodenum und Magens durch direkt anatomische Störung infolge mehr oder minder ausgedehnter Verwachsungen *(Rohde)* hier weniger interessieren, weist da bereits einige Beobachtungen auf.

Schlesinger sah einen reflektorischen totalen Gastrospasmus bei einem Cholelithiasisanfall mit einer ganz schmalen bis zur Kardia hinaufreichenden Sichelform des Magens, dabei hochgradigem, langdauerndem Schmerz und palpabler Resistenz in der Magengegend. *Lüdin* beschrieb 2 Fälle von scharf abgesetztem Gastrospasmus der Pars pylorica des Magens, *Holzknecht* und *Luger* steuerten bei einer Zu-



sammenstellung von 16 Fällen von Gastrospasmus aus der Literatur, der im übrigen auf gastrischen Krisen, Tetanie, Ulcus ventriculi oder duodeni, Nicotinabusus, Morphium oder allgemeiner Neurose beruhen kann, auch eine eigene gleiche Beobachtung bei Gallenstein bei, und schließlich wiesen *Kreuzfuchs* und *Eissler* darauf hin, daß am Duodenum durch den Gallenstein bisweilen regionäre Dauerspasmen und am Magen eine Steigerung der Peristaltik, ihre sog. „duodenale Magenmotilität" zu finden sei. Auch vom Dickdarm liegen Angaben über reflektorische oder durch entzündliche Hemmung der Peristaltik hervorgerufene Motilitätsstörung vor, mit ausgesprochener Kotstagnation im Anfangsteil des Dickdarms, ja selbst dem klinischen Bilde des Ileus [*Stierlin*][1]).

Ein systematische Untersuchung von Schmerzen bei Gallenblasenkranken ganz allgemein, solchen mit und ohne Verdacht auf Steinbildung und solchen mit großen Koliken und leichten Schmerzanfällen, schien daher bei der genauen Beobachtung der Magen- und Darmmotilität vor dem Röntgenschirm genug des Interessanten zu bieten. Es wurden daher im ganzen 25 Gallenkranke, die angewiesen waren, sich sofort beim Eintritt der Schmerzen zu melden, dann möglichst schnell vor den Röntgenschirm gestellt, bei 10 dieser Kranken konnte später durch Operation eine Kontrolle der Diagnose erhoben werden, Morphium, das ja bekanntlich auch Motilitätsstörungen macht am Gastrointestinaltrakt, wurde außer in einem der Fälle, wo es bemerkt werden wird, vor und während der Röntgenuntersuchung nicht gegeben.

1. Seit Jahren bestehende Cholelithiasis bei einem 62jährigen Mechaniker (Franz Sch.) im Zustande schwerster, bei der zweiten Untersuchung etwas leichterer Schmerzkolik untersucht, die am Magen und Darm einen interessanten Wechsel motorischer Funktionsstörungen bot, die Magensekretion war etwas gesteigert, Alkoholprobefrühstück ergab Säurewerte 56,64.

27. V. 1921: Morgens 9 Uhr schwerer Gallenkolikanfall. Schmerz am stärksten im rechten Oberbauch in Gallenblasengegend, Rectusspannung rechts. Bei Röntgendurchleuchtung ist rechts die Zwerchfellkuppe auch bei tiefer Einatmung kaum beweglich, höchstens um 0,5 ccm senkt sie sich dann; links dagegen normale Schwankung, 3—4 cm. Nach Einnahme von etwa $^1/_3$ l Bariumbrei erscheint der an und für sich kleine und hochstehende Magen bis hinauf zur Luftblase nur in sehr schmalem, unten $2^1/_2$ cm, oben an der Kardia bis 4 cm breiten sichelartigem Schattenbande gefüllt, über der gesamten besonders engen distalen Korpushälfte wird ein starker Druck und Spannungsgefühl vom Kranken empfunden dicht oberhalb des Nabels und links davon. Der Höhepunkt des Schmerzes wird jedoch nicht hier, auch nicht in der Gallenblase, sondern 2 Querfinger breit rechts von dem vorläufig noch völlig geschlossenen Pylorus angegeben. Peristaltik wird während mehrerer Durchleuchtungen in den ersten 5 Minuten nicht sichtbar, auch kein Durchtritt durch den Pylorus, es herrscht ein totaler Gastrospasmus (Abb. 1). Nach dem Essen weiterer Breimengen schwindet diese scheinbare Ruhe höchster Muskelkontraktion. Der Magen bleibt klein, stierhornförmig, wird aber ein wenig breiter auch am Pylorusteil, und gleichzeitig setzt eine ganz lebhafte, wenn auch nicht sehr tief einschneidende Peristaltik ein, die durch den anscheinend dauernd

[1]) Nach der Niederschrift dieses Teiles der Arbeit erschienen die mit dem hier Beschriebenen sich oft deckenden Untersuchungsresultate *Smidts* über das gleiche Thema (Arch. f. klin. Chirurg. 117, 3).



offenen Pylorus große Inhaltsmengen in das Duodenum hinaustreibt. Spannungsgefühl über dem distalen Magenteil besteht dabei fort, der Ort der intensivsten Schmerzen liegt aber wieder außerhalb des Magens an der rechten Seite des Duodenum, gleich unterhalb der oberen Flexur (Abb. 2).

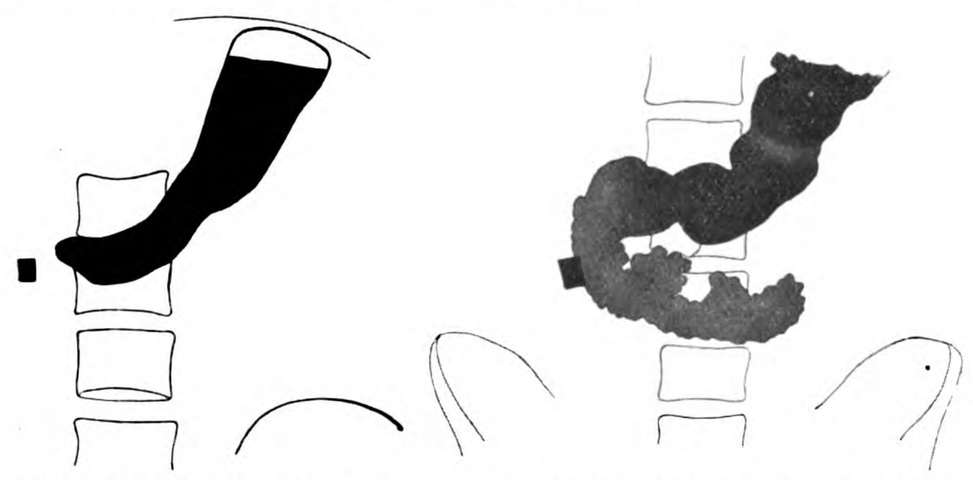


Abb. 1. Fall Franz Sch., totaler Gastrospasmus bei Cholelithiasis (op. kontr.), dabei intensivster Schmerz (Marke) in Duodenalgegend, etwa im Gebiet der Papilla Vateri.

Abb. 2. Fall Franz Sch. 25 Minuten später. Hypertonus, Hyperperistaltik des Magens, offener Pylorus. Marke zeigt Ort intensivsten Schmerzes an rechter Seite des Duodenum, Gegend der Portio duodenalis choledochi.

Zum Zweck der Untersuchung der Wirkung auf diese gesteigerte Muskelaktion und den Schmerz werden $^{3}/_{4}$ mg Atropin intravenös gegeben. Die Wirkung ist eine eklatante: Der Magen erscheint sofort in seinem Canalis egestorius viel weiter wie vordem, fast der gesamte Inhalt ist in die plötzlich gedehnte Pyloruspartie gesunken, auch die Peristaltik ist für einige Zeit ganz minimal, nur einige Schleimhautfalten an der großen Kurvatur sind auf der Platte (Abb. 3) am Korpusteil noch erkennbar. Der Schmerz ist völlig geschwunden an den Orten seines stärksten Angriffs. Das Spannungsgefühl über dem Magen ist gänzlich beseitigt. Duodenum und Jejunalschlingen erscheinen weit und ohne Peristaltik. Dem totalen Gastrospasmus folgte also ein Bild stärksten Hypertonus mit Hyperperistaltik bei meist offenem Pylorus, verbunden mit starkem Spannungsgefühl über der Magengegend, durch Atropin plötzlicher Tonusnachlaß, Peristaltikhemmung und Schmerzbeseitigung. Die Schmerzbeseitigung hielt für den Tag an, am Abend wurde etwas Morphium gegeben wegen von neuem auftretender Beschwerden. Bei der Kontrolluntersuchung am nächsten Morgen fand sich wieder etwas Auffallendes: Ein Magen von ungefähr normaler Größe mit normalem Pylorusspiel, aber in der Mitte der großen Kurvatur ein tiefeinschneidender, feststehender Sanduhrspasmus, der auch auf der Platte fixiert werden konnte (Abb. 4). Schmerzen sind nicht gleichzeitig vorhanden.

In den nächsten Tagen treten wieder heftige Schmerzanfälle auf, kein Fieber, leichter Ikterus, Atropin hilft gegen die Schmerzen nur für einige Zeit. Am 31. wird nochmals bei etwas geringerem Schmerz wie am 27. eine Röntgenuntersuchung vorgenommen. Bei der Auffüllung des Magens bleibt diesmal der gesamte Pylorusteil in etwa 8 cm Länge eng kontrahiert, auf ca. 2 cm im Durchmesser, dann erweitert sich plötzlich die Korpuspartie im Lumen auf 10 cm Breite; erst nach und nach gibt die Anfangskontraktion etwas nach, der Pylorus wird durchgängig. Schmerz diesmal nur am oberen Duodenum und Pylorusringe empfunden,

außer in der Gallenblasengegend. Nach 15 Minuten hat der immer noch im Antrumgebiet zu enge Magen große Inhaltsmengen in den Dünndarm entleert, und an diesem bietet sich 1 Stunde später das Bild sehr gesteigerter Tätigkeit dar: Eine allgemeine Unruhe und dauernd schnellster Wechsel von Weite und Füllungsschattenintensität der bisweilen gut übersehbaren einzelnen Dünndarmschlingen, schneller Ablauf von Totalkontraktionen einzelner Darmteile mit kräftigen Schüben des Inhalts, zeigen das Bild hochgradig gesteigerter Peristaltik. Abbildung 12 und 13, die beide im Abstand von genau 1 Minute aufgenommen worden sind, geben einen gewissen Eindruck von dem außerordentlich schnell wechselnden Bild der Dünndarmsilhouette. Subjektiv besteht gleichzeitig ein Gefühl von Rumoren im Leib und leichtem Kneifen, wie wenn man Stuhlgang bekäme, ohne daß dieser eintritt. Am Dickdarm wurden keine besonderen Beobachtungen gemacht einige Stunden später, Obstipation bestand nicht.

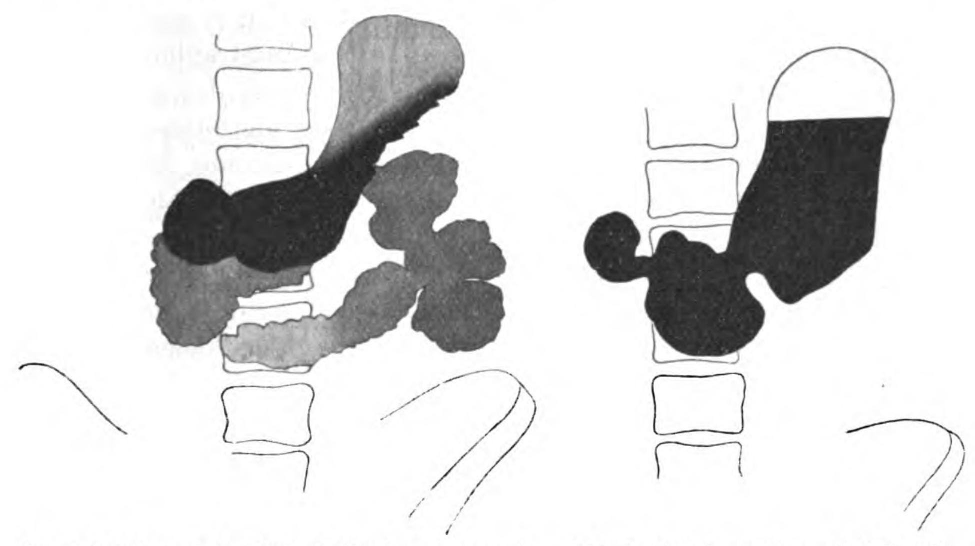


Abb. 3. **Fall Franz** Sch. Wieder 5 Minuten später, nach intravenöser Atropininjektion. Tonussenkung, Peristaltikhemmung, Pylorusschluß?, Schmerzbeseitigung.

Abb. 4. Fall Franz Sch. nach 24 Stunden, Sanduhrspasmus an normal großem und orthotonischem Angelhakenmagen.

Werfen wir noch einen Blick auf die genaue Lokalisation der subjektiven Beschwerden, wie sie sich aus der Schilderung des intelligenten, jahrelang durch die Steinattacken geplagten Patienten ergibt: In typischer Weise häufig der Beginn der Beschwerden unter dem rechten Rippenbogen in der Brustwarzengegend, oft von dort nach hinten und etwas nach oben herum um den rechten Rippenbogen ziehend (*Head*sche Zone), dabei oft in der Tiefe das Gefühl krampfhaften Zusammenziehens und Brennens. Dieser Schmerz kann stundenlang in der Form anhalten, bis ein Narkoticum ihn beseitigt. Eventuell tritt aber später zu ihm ein Schmerz, der nach links und oben zur anderen Seite des Oberbauchs mit intensivem Druckgefühl in der Magengegend hinüberzieht, in solchem Zustand Beobachtung und Platte (Abb. 2), dann bisweilen auch Stiche in der Magengegend und Kneifen im Leib, bisweilen nach links, bis zum Vorderrande der Beckenschaufel ziehend, wie bei der Beobachtung von Abb. 12 und 13. Im Rücken ist oft nur allein vorhanden und zeitlich häufig vor allen anderen Schmerzen bei Steigerung dieser stets anwesende 2 Querfinger breit rechts neben dem 2. Lendenwirbel, eine ganz isolierte, schmerzhafte, beim Darüberstreichen mit der Nadel sehr hyperalgetische und auch druckempfindliche Stelle, die als ganz besonders auffallend und unangenehm vom

Kranken empfunden wird. Im Rücken bis in die Schulter ausstrahlende Schmerzen sind auch bei ihm vorhanden, aber nicht sehr ausgeprägt. Ein später zu beschreibender Druckpunkt des Nervus phrenicus an der rechten Halsseite ist bei ihm nicht da. Vorausgehend oft dem Kolikanfall und fast immer mit ihm verbunden ist ein Gefühl des starken Aufgetriebenseins des Leibes, objektiv war im Anfall ein Leibesumfang von 86,5 cm gegen 82 cm am nächsten Tage unter gleichen Bedingungen von Nahrungsaufnahme und Stuhlgang vorhanden.

Wenige Tage nach der letzten Röntgenuntersuchung fand sich bei der Operation eine schwere ulceröse Cholecystitis mit zahlreichen kleinen Bilirubinkalksteinen und einigen zum Teil zerbröckelten solchen Konkrementen im Choledochus, am Magen war nichts Pathologisches zu entdecken, nur eine leichte Erregbarkeit zu Kontraktion bei Berührung fiel auf.

Diese Gallensteinkolik mit ausgeprägtestem klinischen Bild bot also in klassischer Weise visceromotorischen Reflex in Rectusspannung rechts und Zwerchfellstillstand, viscerosensible Ausstrahlung in verschiedenster Richtung und schließlich eine Steigerung des motorischen Geschehens am Magen und Dünndarm, wie sie im bunten Wechsel von totalem und partiellem Gastropasmus, Hypertonus und Hyperperistaltik mit offenem Pylorus, Sanduhrmagen und schließlich der Dünndarmhyperperistaltik nicht ausgedehnter erdacht werden kann.

Für solche an den übrigen Organen ausgelöste Reflexe, wie wir sie auch vom Nierensteinanfall, der Appendicitis usf. kennen, hat *v. Bergmann* den Namen des viscerovisceralen Reflexes vorgeschlagen (*Reuter*). Von *Mackenzie* wurden sie als Organreflex bezeichnet und von *L. R. Müller* als allgemeines sympathisches Symptom aufgefaßt. Ausgehend von diesem vieles zeigenden Einzelfall, sollen die verschiedenen hier gefundenen Typen solcher reflektorischen Beeinflussung geschildert werden.

I. Magenhyperperistaltik. Geläufig als Zeichen duodenaler Affektion ist die Hyperperistaltik beim Ulcus duodeni (Kreuzfuchs, „hyperperistaltisches Ulcus duodeni“ *Westphal* und *Katsch*, „motorische Exzitationsneurose“ *Schlesinger*). Nicht ganz so intensiv wie bei diesem, aber auch sehr häufig, im ganzen 10 mal unter diesen 25 Fällen, darunter einmal ohne Vorhandensein gleichzeitiger Schmerzen, mehrere Male bei nur geringen, wurde sie bei diesen Untersuchungen gefunden. *Groedel* hat auch schon solche Hyperperistaltik beschrieben, ebenso auch *Rohde* bei Gallenblasenerkrankungen. Der Tonus des Magens war dabei meist ein mittlerer, die Entleerungszeit 4 mal beschleunigt, so daß $2^1/_2$ Stunden nach normaler Rieder-Mahlzeit der Magen bereits völlig leer war, im übrigen war sie normal bis auf einen Fall von chronischer Cholecystitis, wo ein kleiner 6-Stundenrest sich vorfand, ob dieser durch periduodenale Adhäsionen verursacht war oder durch Pylorusspasmus, läßt sich mangels autoptischen Befundes nicht mit Sicherheit entscheiden. Ein Blick auf Abb. 14 zeigt eine solche in mittlerem Grade gesteigerte Peristaltik, in manchen Fällen äußert sie sich nur



durch besonders intensive und einschneidende Antrumperistaltik. Der Pylorusschluß erschien dabei außer bei dem oben beschriebenen Fall *Sch.*, wo dieser offen stand bei etwas erhöhten Säurewerten im Magensaft, meist von normaler Funktion, ein großer Dauerbulbus duodeni fand sich 2 mal deutlich ausgesprochen, das eine Mal war er veranlaßt durch einen von der entzündeten Gallenblase quer über das Duodenum sich spannenden Bindegewebsstrang.

Als Ursache der Peristaltiksteigerung kam anscheinend nur bei dem Fall mit 6-Stundenrest und bei dem quer über das Duodenum gezogenen Adhäsionsstrang die Stenose in Betracht, sonst schien sie rein reflektorisch von den Gallenwegen ausgelöst. Daß Reflexe von Papilla Vateri oder Zerrung der Duodenalwand, wie sie bei Ulcus duodeni oder den Gallenblasenerkrankungen ja leicht entstehen können bei auch nur geringfügigen Verwachsungen, eine solche Steigerung der Magenmotilität hervorrufen können, glaubt der Verfasser aus dem Tierexperiment zu ersehen, wo er zweimal an Kaninchen durch Kitzeln mit einer Nadel an der Mucosa der Pars superior duodeni, besonders nach geringfügigen Pylocarpininjektionen prompt am Magen intensive Peristaltiksteigerung mit Pylorusöffnung auslöste, mechanische Reizungen tieferer Duodenalpartien taten das nicht in dem Maße.

II. Antrumspasmus und gesteigerte Antrumkontraktionen. Viel intensivere Steigerung motorischen Geschehens am Magen zeigte sich 5 mal, wo das Gesamtgebiet des Antrum, der Canalis egestorius, mehr oder minder ausgedehnt kontrahiert erschien.

Otto W., 31jähriger Arbeiter; am 25. VI. 1921 plötzlich früh morgens zum erstenmal typische Gallensteinkolik, Schmerzen in der Gallenblasengegend um den rechten Rippenbogen zur unteren Brustwirbelsäule und zur rechten Schulter ausstrahlend, kein Erbrechen, kein Ikterus, Bauchdeckenspannung rechts oben, rechter oberer Bauchdeckenreflex nicht auslösbar, Leber nicht vergrößert, ausgesprochene Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend. Probefrühstück zeigt normale Säurewerte.

28. VI. Röntgenuntersuchung, nach Einnahme der Normal-Rieder-Mahlzeit wieder heftiger Schmerz. Zuerst wird ein etwas kleiner, stark tonischer Angelhakenmagen sichtbar, mit schmalem Magenboden und engem präpylorischem Gebiet, keine deutliche Peristaltik, dabei normales Pylorusspiel und schubweise Duodenalfüllung. Die Schmerzen werden 3 Querfinger weit rechts und 1 Querfinger oberhalb des Pylorus angegeben, also außerhalb des Magens. Zwerchfellaktion rechts sehr beschränkt, nur um 1 cm geht es bei tiefen Inspirationen hinab, links bis 4 cm. 15 Minuten später bei gleich intensivem Schmerz in der Gallenblasengegend schärfere Charakteristik des Bildes: Das rechte Zwerchfell steht jetzt völlig still, am Magen ist das gesamte Gebiet von Antrum, Pylorusring und anschließender Pars superior duodeni in einen engen, nur 2 cm breiten Schatten zeigenden Kanal umgewandelt, der bei etwa 2 Minuten langer Beobachtung als völlig starres, ohne jedes peristaltische Phänomen mit dauernd offenem Pylorus imponierendes Rohr erscheint, durch das ein dauernder Abfluß aus dem Magen in den Dünndarm



erfolgt, dieser befindet sich dabei in lebhaftester Peristaltik, Schmerzpunkt rechts außerhalb des Magens. Siehe Platte, Abb. 5. Diese zeigt deutlich den Antrumspasmus mit offenem Pylorus und das Fehlen von Peristaltik. Brechgefühl bestand nicht gleichzeitig. Es wird 1 mg Atropin intravenös gegeben. Die Schirmbeobachtung zeigt momentan eine allerdings nur geringe Absackung des Mageninhaltes in den Fundus, vor allem aber wird sofort deutlich eine Verbreiterung der engen Antrumpartie auf fast das doppelte ($3^1/_2$ cm). (Abb. 6.) Der Pylorusschluß tritt wieder deutlich auf, auch Peristaltik setzt wieder ein, nicht sehr tief und langsam, das Duodenum und die anderen bereits gefüllten Dünndarmschlingen sind zu viel breiteren, ruhig gewordenen Schattenbildern geworden. Der Schmerz in der Gallenblasengegend bleibt stets wie vordem, ebenso gleich stark im Lauf des Tages und der folgenden Nacht.



Abb. 5. Fall Otto W. Antrumspasmus mit offenem Pylorus bei Schmerzanfall der Gallenwege.



Abb. 6. Fall Otto W. 5 Minuten später, nach intravenöser Atropininjektion. Antrum pylori bedeutend verbreitert, Lähmung der Dünndarmmotilität.

Röntgenkontrolle nach 24 Stunden zeigt einen nur bis zur Mitte des Colon transversum gefüllten, auffallend stark haustrierten Dickdarm, und die erneute Einnahme von Kontrastmahlzeit weist jetzt in völlig normalem Tonus einen Angelhakenmagen mit weiter (bis zu 5 cm) Antrumpartie auf, in der besonders lebhafte Peristaltik besteht. Der wie zuvor in der Gallenblasengegend vorhandene Schmerz wird jetzt beseitigt durch eine intravenöse Injektion von $^1/_2$ mg Suprarenin, allerdings unter gleichzeitigem, einige Minuten anhaltendem Auftreten von intensivem Kopfschmerz und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Der Magen ist nach dieser Injektion etwas geringer im Tonus, breiter im Fundus, die Schattenmasse sinkt um 2 cm, nach 3 Stunden ist der Magen leer. Der von seinem Schmerz befreite Patient verläßt leider schon an diesem Tag die Klinik.

Wesentlich ist bei dieser Beobachtung: Bei der Gallenkolik Antrumspasmus mit offenem Pylorus und fehlender Peristaltik am Magen, am nächsten Tage ein völlig normales Magenbild und interessant der Zwerchfellstillstand als visceromotorischer Reflex, sowie die Schmerzbeseitigung auch in der Gegend der Gallenwege durch die Suprarenininjektion.

Der nächste Fall (Abb. 7) bei einer 51 jährigen Zeitungsträgerin zeigt eine Aufnahme bei entzündlicher Cholelithiasis mit Lebervergrößerung und einer im markierten Gebiet fühlbaren Resistenz, mit stärkstem Spontanschmerz am Ort

der liegenden I, also in der Gallenblasengegend, wo der auf der Platte fixierte Zustand einer starren Kontraktion des engsten Präpylorusgebietes in etwa 2 cm Länge auf 1,5—2 cm Breite auch vor dem Schirm beobachtet werden konnte, der Pylorus erschien dabei gleichzeitig fast dauernd geöffnet, bei einer 3 Minuten lang dauernden Schirmuntersuchung wurde nur ein kurzer Pylorusschluß gesehen. An dem großen Langmagen war Peristaltik gleichzeitig kaum sichtbar. Auch hier war wieder die Bewegung des rechten Zwerchfells stark beschränkt im Gegensatz zu links, nur um 0,5 cm stieg es auf und ab. Die Magenentleerung war eine normale. Einige Tage später war bei gleichen klinischen Erscheinungen das Antrumgebiet wieder weit, 3,5 cm, mit normaler Peristaltikfunktion dieses Teils und des pylorischen Ringmuskels.

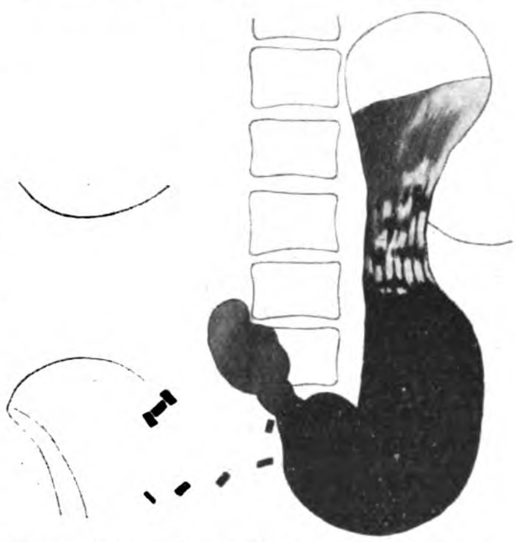


Abb. 7. Fall von Cholelithiasis und Cholecystitis, umschriebener Spasmus der distalen Antrumpartie mit offenem Pylorus. Resistenz im markierten Gebiet, liegende I: stärkster Schmerz.

Im nächsten Fall einer leichten Cholecy stitis bei einer 23jährigen Lehrerin war der Zustand sehr ähnlich dem vorhergehenden, Canalis egestorius dauernd in 2 cm Länge eng tonisch kontrahiert auf 2 cm Weite, dabei meist offener Pylorus, aber starke Peristaltik am mittelgroßen Angelhakenmagen, dann plötzlich ist das ganze Antrumgebiet in 8 cm Länge mit anschließender Pars superior duodeni wie beim Fall 1 dieser Reihe in ein starres Rohr von $1^1/_2$ cm Durchmesser verwandelt unter gleichzeitigem Auftreten starken Schmerzes über diesen Gebiet, nach intravenöser Injektion von $^3/_4$ g Atropin Schmerzbeendigung und gleichzeitige Erweiterung des vorher so engen Rohres auf 4 cm Weite und normaler Pylorusschluß.

Steigerung der Antrumkontraktion bis zur zeitweiligen völligen mit gänzlichem Schwund der Schattenstreifen war bei den beiden letzten derartigen Beobachtungen da. Das eine Mal dauerte bei lebhafter Antrumperistaltik solche Antrumkontraktion mehr als besonders intensive Steigerung dieser imponierend, 2—3 mal 5—6 Sekunden in der Minute, beim zweiten war $^3/_4$ Stunden nach der Rieder-Mahlzeit an dem kleinen Angelhakenmagen bei der mehrere Minuten anhaltenden Schirmbeobachtung ein meist totaler Antrumspasmus vorhanden, der nur bisweilen aus einer fingerdicken Röhre Brei hindurchtreten ließ. Eine bald darauf gemachte Platte (Abb. 8) zeigt wohl besonders in seinem Beginn Engigkeit des Canalis egestorius, aber keinen Spasmus mehr, dabei aber eine sehr intensive Zähnelung der großen Kurvatur als Zeichen besonders starker Schleimhautbildung dort. Dies von *Schwarz* für das Ulcus ventriculi allein behaupteet Zeichen einer besonders nervös erregten Tätigkeit der Muscularis mucosae fanden wir auch sonst bei ganz allgemein neurotischen Mägen, hier werden die von der Gallenblase ausgestrahlten Reize die Ursache sein. Es handelt sich um eine



Abb. 8. Antrum eng in seinem Beginn, Zähnelung der großen Curvatur bei Cholecystitis.

Cholecystitis mit Ikterus. Spontaner Druckschmerz war übrigens in beiden Fällen da in der Gallenblasengegend, nicht aber über dem eng kontrahierten Antrum vorhanden.

Diese 5 Fälle zeigen, daß mehr oder minder starke und ausgedehnte spastische Zustände des gesamten Canalis egestorius bei Schmerz in der Gallenblasengegend nicht selten sind. Der höchste Grad, totaler Antrumspasmus, wurde dabei nur einmal für Minuten deutlich ausgeprägt, häufiger wahrscheinlich als nächstes, etwas schwächeres Stadium des Reizes ein starrer, fingerdicker Kanal ohne Peristaltik, mit offenem Pylorus, der nach Atropinbeeinflussung sich dann jedesmal erweiterte, fast auf das Doppelte, unter gleichzeitigem Wiedereintritt von Pylorusschluß und Peristaltik. Sozusagen in Miniaturform zeigte sich der Antrumspasmus als Dauerkontraktion des engsten präpylorischen Gebietes, in etwa 2 cm Länge. Bei späterer Kontrolle wurde stets eine normal weite präpylorische Partie gesehen.

III. Die Magensperren bei Cholelithiasis. Am Magenkorpus sahen wir bereits einmal einen flüchtig auftretenden Sanduhrspasmus, bei dem auch die operative Kontrolle kein Ulcus auffand, sondern nur die Cholelithiasis als Ursache erkennbar war. Solche auch sonst bisweilen bei Neurosen des Magens ohne Ulcus gefundenen Zirkulärspasmen sahen wir nicht wieder, dagegen zweimal breite, nicht völlig durchschneidende Sperren (*Fleiner*).

Die Abb. 9 und 10 geben einen guten Begriff davon.



Abb. 9. Magensperre bei Cholelithiasis (op. kontr.). Marke: typischer rechtsseitiger lumbaler Schmerzpunkt, große Leber.

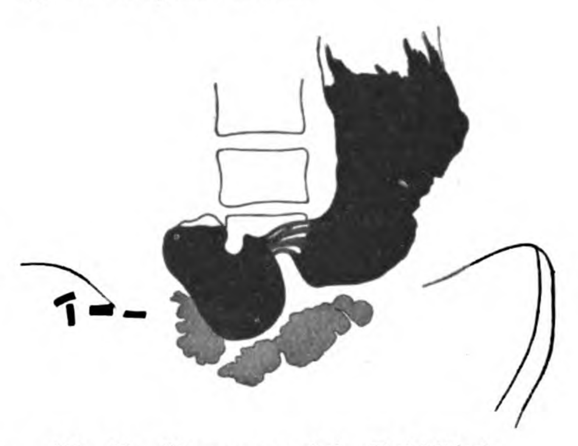


Abb. 10. Magensperre bei Cholelithiasis, Schmerz (Marken) rechts außerhalb des Magens.

28jährige Köchin hatte vor 2 Tagen zum erstenmal einen sehr intensiven Gallensteinanfall. Zur Zeit der Röntgenuntersuchung besteht nur noch Schmerz im Rücken rechts vom 2. Lendenwirbel, große Leber, nie Fieber. Bei der Schirmuntersuchung scheint der Magen aus 2 etwa gleich großen Säcken zu bestehen.

Druckempfindlichkeit besteht an der Teilungsstelle nicht. Der Pylorus steht anscheinend offen, sofortiger und reichlicher Übertritt, keine Peristaltik. Die Aufnahme zeigt an der Umbiegungsstelle der kleinen Kurvatur in ca. 3 cm Länge eine Verschmälerung der Silhouette auf 3 cm Weite, gegen 5 cm oberhalb und unterhalb der Enge. In ihr selbst erscheint ausgesprochen eine schattige Längsstreifung, wohl bedingt durch die infolge der Zirkulärkontraktion längsgelegten Muscularis mucosae-Falten. Kein Spontanschmerz an dieser Stelle. Druckpunkt nur rechts außerhalb des Magens in Gallenblasengegend. Entleerungszeit $3^1/_2$ Stunden. Kontrolluntersuchungen am folgenden Tage zeigen völlig normalen Magen, ohne jede Andeutung von Sperrung. Die 14 Tage später vorgenommene Operation wies zahlreiche Bilirubinkalksteine in der makroskopisch nicht entzündeten Gallenblase auf, keine Adhäsionen in deren Umgebung oder am Magen.

Völlig parallel gehend erscheint der 2. Fall. Auch hier eine ausgesprochene breite Einengung des Magenlumens am Angulus der kleinen Kurvatur dauernd bei längerer Schirmbeobachtung vorhanden unter gleichzeitig mittelstarker Peristaltik, normalem Pylorusspiel und auffallend lebhafter Dünndarmtätigkeit. Die Sperre ist auf der Platte 3 cm lang, 1,5 cm breit, gegen 4—5 cm in der nächsten Umgebung, wieder in ihr deutliche Längsschattenstreifung. Kein Spontan- kein Druckschmerz über ihr, dieser nur rechts vom Magen in der Gallenblasengegend. Zwerchfell rechts kaum beweglich. Nach $2^1/_2$ Stunden Magen leer. Es handelt sich um eine 49jährige Frau, mit lange Zeit schon bestehenden Beschwerden, einer entzündlichen Cholelithiasis, Leberschwellung, Ikterus usf. 2 Kontrolluntersuchungen in den nächsten Tagen zeigten ein normales Magenbild.

Diese Magensperren bei Cholelithiasisanfällen sind in ihrem Bilde unverkennbar, die Ausdehnung der Verengerung auf ein größeres Magengebiet, die nur etwa bis auf die Hälfte des Magenlumens gehende Tiefe der breiten Einziehung, die Längsschattenstreifung in ihr mit größter Wahrscheinlichkeit bedingt durch die infolge der Enge längsgestellten Schleimhautfalten, der fehlende Druckschmerz über ihr, der völlige Schwund bei den Kontrolluntersuchungen lassen sie mit Leichtigkeit vom eigentlichen Sanduhrspasmus mit und ohne Ulcus und den anatomisch durch Tumor, Narbe usf. bedingten Füllungsdefekten unterscheiden. Die Atropinprobe wurde leider nicht an ihnen vorgenommen.

Interessant ist der Ort ihrer Bildung, es ist die Stelle, die *Forssell* findet als Grenze zwischen Korpus und Vestibulum pylori („Sinus"), gebildet durch den Umbiegungswinkel der kleinen Kurvatur und die untere Stützschlinge des schrägen Muskelgürtels des Magens und den *Aschoff* beschreibt beim Befund an frisch untersuchten Leichen als Ort der häufigsten Kontraktionsphänomene am Leermagen, als seinen „Engpaß des Magens". In der Tierreihe spielt diese Magenenge als Scheider der verdauenden und weiterbefördernden Tätigkeit des Organs eine viel beträchtlichere Rolle wie beim aufwärtsstehenden Menschen, wo er aus mechanischen Ursachen infolge der aufrechten Rumpfhaltung in den breiten Magenboden übergehen mußte, aber im pathologischen Geschehen bei der Steinkolik der Gallenwege finden wir ihn so wieder gleich dem Antrumspasmus als einen Beweis umschriebener



Tonussteigerung am Magen, ausgelöst durch den viscero-visceralen Reflex. Brechgefühl und Übelkeit fehlten während seiner Anwesenheit ebenso wie bei den Antrumspasmusfällen.

IV. Pylorospasmus mit Fehlen der Peristaltik. Völlig anders als bei den bisher gesehenen Bildern stellte sich das motorische Geschehen am Magen dar bei einem jungen Mädchen mit einer zum ersten mal auftretenden, nur wenige Tage anhaltenden akuten Cholecystitis.

Das 20jährige Dienstmädchen Käthe K. war vor wenigen Tagen plötzlich erkrankt mit Schmerz im gesamten Oberbauch, der bis in die rechte Schulter ausstrahlte. Temperatur am Untersuchungstage am höchsten, bis 38,6, Bauchdeckenspannung am deutlichsten rechts oben, vergrößerte Leber, starke Druckempfindlichkeit der Gallenblasengegend, Appendix, Genitale frei, Nieren frei. Am 28. V. Röntgenuntersuchung: Der Magen hängt wie ein etwas schlaffer Sack links der Wirbelsäule, sein Boden steht als breite Schattenmasse 2 Querfinger unterhalb des oberen Randes der linken Beckenschaufel, das ganze Pylorusgebiet ist nur durch einen anderhalb Querfinger breiten Schattenansatz angedeutet, Peristaltik fehlt völlig, der Pylorus scheint dauernd geschlossen, eine Duodenalfüllung erfolgt nicht. Dabei sind neben dem Schmerz in der Gallenblasengegend dauernd hochgradiges Druck- und Spannungsgefühl und starke Druckempfindlichkeit über dem ganzen Gebiet dieses Magenschattens vorhanden. Dieses Bild bleibt bei häufiger Beobachtung unter zeitweise ganz hochgradigen Schmerzen in der ganzen oberen Hälfte des Bauches 6 Stunden lang fast das gleiche, nur erscheint bei der Kontrolle nach $1^1/_2$ und $3^1/_2$ Stunden das präpylorische Gebiet als deutlicher, kurzer, ziemlich breiter schnabelartiger Vorsprung, so daß nicht sein Dauerspasmus, sondern der des eigentlichen Pylorusrings Ursache der Stagnation zu sein scheint. Die Platte (Abb. 11), nach 6 Stunden aufgenommen, zeigt allerdings wieder keine deutliche Füllung des Canalis egestorius, dieser erscheint zum Teil kontrahiert, zum Teil mit aufgegangen zu sein in dem großen, ohne Bewegung links der Wirbelsäule hängenden Magensack. Wie wenig durch den Pylorus passiert ist, beweisen die wenigen schwachen Dünndarmschatten auf der Platte. Die Stellen des höchsten Schmerzes am Pylorus und an der Gallenblasengegend sind an der Aufnahme markiert. Ein Versuch, durch Atropin den Pylorusspasmus zu sprengen, bleibt ohne Erfolg, $^3/_4$ mg intravenös beseitigen wohl größtenteils den Schmerz, aber nicht den Pförtnerverschluß. Es wird darauf der Magen ausgehebert, der entleerte Bariumbrei enthält keine freie Salzsäure und nur geringe Werte der Gesamtsäure. Eine Sekretionshemmung bestand also gleichzeitig. Am Morgen vor der Röntgenuntersuchung hatte das Probefrühstück freie Salzsäure 20, Gesamtacidität 38, also gute Funktionen ergeben. Die Röntgenkontrolluntersuchung 3 Tage später, nachdem Fieber und Schmerz geschwunden waren, zeigte einen gleich großen, ebenfalls tief und etwas links stehenden Magen, diesmal mit völlig normaler Peristaltik und Pylorusfunktion, mit normaler Entleerung.



Abb. 11. Fall Käthe K., akute Cholecystitis, 6 Stunden nach Rieder-Mahlzeit. Magen ohne Peristaltik, Pylorus geschlossen. Marken: Schmerzen in Gallenblasen- u. Pylorusgegend.

Aperistaltik, Pylorusschluß und Mangel an Sekretion 6 Stunden lang, mit intensivem Schmerz am Pylorus, Druckgefühl über dem ganzen Magen, ausgehend von den Gallenwegen, waren also das Resultat dieser Beobachtung, sie steht als solche einzig da, nur einmal sahen wir bei einem sehr hyperperistaltischen, großen Magen, der bei der Operation keine Stenosierung am Pylorus aufwies, plötzlich eintretende, langdauernde Pausen mit Pylorusschluß und Aufhören der Peristaltik, die uns als Ermüdungssymptom einer Stenosenperistaltik nicht zu verstehen waren, da es sich um eine solche nicht handelte, sondern eher vielleicht als ein ähnliches, jedoch nur zeitweise eintretendes Geschehen wie hier.

Versuch der Schmerzauslösung durch Mayonnaise. Die Erfahrung lehrt jeden, der sich nach den unangenehmen diätetischen Erlebnissen seiner Gallensteinpatienten erkundigt, daß Mayonnaise, diese Mischung aus Öl und Eigelb zu den Speisen gehört, die am ersten bei ihnen Beschwerden auslöst. Es wurde daher einer Anzahl Gallensteinkranker, im ganzen 5, eine Mischung aus kleinen Bariummehlklößen mit Mayonnaise vorgesetzt etwa in der Menge von $^2/_3$ Rieder-Mahlzeit, um zu ermitteln, ob dann etwa auftretende Beschwerden an den Gallenwegen auch an der Magenmotilität etwas erkennen ließen. Es trat bei all diesen Fällen nur geringer Schmerz auf, am Magen keine Motilitätsstörungen, im Gegenteil, es konnte nur eine sehr beträchtliche langsamere Entleerung festgestellt werden, als Resultat einer in 2 Fällen ganz auffallend viel schwächeren Peristaltik bei anscheinend normalem Pylorusspiel, längerer Pylorusschluß wurde wenigstens nicht beobachtet. Es fand sich Verlängerung der Austreibungszeit auf 8 Stunden gegenüber $2^1/_2$ bei normaler Rieder-Mahlzeit, auf 10 Stunden gegenüber 6, 2 mal auf über 4 Stunden gegen $2^1/_2$. Das sind Resultate, die mit früheren Erfahrungen über den langen Aufenthalt im Magen bei diesen schwer verdaulichen Speisen übereinstimmen, in den Untersuchungen über Schmerzreflexe brachten sie aber nicht weiter.

Wie oft fand sich während mehr oder minder starker *Schmerzen* in den Gallenwegen *nichts am Magen?* Bei diesen 25 Fällen fand sich 4 mal, dazu einmal bei ganz minimalen Beschwerden, ein negativer Befund am Magen. Am auffallendsten war dieses fehlende Geschehen am Magen im Gegensatz zu den anderen Erfahrungen bei einem durch Operation diagnostisch gesicherten Fall einer jungen Frau mit einem Cysticusstein, prall gefüllter Gallenblase und ganz hochgradigen Schmerzattacken, wo ein großer, etwas schlaffer Langmagen mit mittelstarker Peristaltik und normaler Pylorusfunktion bei wiederholter Beobachtung im gleichen Normalzustand verharrte. Also unbedingt verbunden sind Störungen der Magenmotilität mit den Schmerzanfällen der Gallenblasengegend nicht, sie fehlen aber nur bei einem Fünftel der Fälle.



Worauf beruhen diese Motilitätsstörungen am Magen? Erinnern wir uns an die doppelte Innervation des Magens vom Sympathicus und Vagus aus und an die zahlreichen Ganglienzellen und Nervenplexus in der Magenwand, besonders im Bereich des Auerbachschen Plexus, die eingehenden Arbeiten *Klees* über die pathologische Physiologie der Mageninnervation bieten dann zur weiteren Klärung Näheres. Wir fanden mehrere Typen, die sich im allgemeinen als Muskelaktionssteigerung und nur in einem Fall als Hemmung derselben darstellten. In diesem Falle wurde zuerst an eine Lähmung der Magenmuskulatur durch eine von der Gallenblase ausgehende Peritonitis gedacht, da aber die Temperatur bereits am nächsten Morgen abgeklungen, und der diffuse Schmerz im Oberbauch nur noch auf die engste Gallenblasengegend beschränkt erschien, wurde diese Annahme abgelehnt. Sein Bild (Abb. 11) mit 6stündiger Hemmung der Peristaltik und gleichzeitigem Schluß des Sphincter pylori ist völlig das gleiche, wie es *Klee* und vor ihm *Elliot* bei Adrenalininjektion als Folge der isolierten Splanchnicusreizung, auch ausgelöst auf Reflexwegen durch den Sympathicus, von sensiblen Nerven aus oder durch Schmerz (Testikelpressung) im Tierexperiment sah. Dieser Reiz könnte daher als Schmerzreflex über die Großhirn-Sympathicusbahnen ausgelöst auftreten. Diese Annahme erschien hier jedoch weniger für sich zu haben wegen der so häufigen Beobachtung noch anderer Motilitätsstörungen, die infolge ihrer ganz anderen Erscheinungsform nur an den direkten Weg von Organ zu Organ, unter Benutzung des visceralen Nervensystems denken lassen. Äußerlich sehr ähnlich erscheint dieser anscheinend sympathicotrope Magen im Schmerzanfall solcher Magen, wie sie der Verfasser bei maximalsekretorischem Ulcus duodeni beobachten und zusammen mit *Katsch* beschreiben konnte: auch dort fand sich ein großer ektatischer Magen ohne Peristaltik, mit Pylorusschluß, aber dabei ganz stark saure Sekretmengen im Magen und durch sie wohl ausgelöst als gesteigerter Duodenalreflex (*Hirsch*, *Pawlow*, *v. Mehring*) der Pylorusspasmus. Hier fehlt die Sekretion in 6 Stunden völlig, ob dieses auch als Sympathicuswirkung zu verstehen ist, können wir infolge unserer ungenügenden Kenntnisse über den Einfluß dieses Nervensystems auf die sekretorischen Funktionen des Organs (*Pawlow*, *Babkin*) nicht mit Sicherheit sagen. Unwahrscheinlich erschiene es nicht bei dem in der Motilität so rein entgegengesetzt eingestellten Verhalten von Vagus und Sympathicus. Der völlig negative Erfolg der Atropininjektion spricht in diesem Falle auch für eine positive Sympathicuskrise, eventuell auch veranlaßt durch eine akute parasympathische Hemmung. Diese erschiene also hier als der Erreger solchen Geschehens, bei dem erwähnten, dem beschriebenen so ähnlichen Fall von Ulcus duodeni dagegen der hochgradige Magensaftfluß mit dem dadurch aufs äußerste

gesteigerten Pylorusschlußreflex, beiden gemeinsam ist der am Ort der Dauerspasmus am Pylorus empfundene intensive Schmerz. Daß solche Dauerspasmen im Gastro-Intestinaltrakt als Schmerzerreger angesehen werden müssen, konnte nach uns in eingehenden Studien *L. R. Müller* bestätigen.

Streng zu scheiden von diesem isolierten Pylorusspasmus ist der regionäre Gastrospasmus des Canalis egestorius in seiner ganzen Länge oder seinem kurz vor dem Pylorus gelegenen Gebiet, wie wir ihn mehrmals sahen. Dieser kann nur durch Vagusfasern vermittelt sein.

Erwärmte *Klee* nach Durchschneidung der Splanchnici auf einer Thermode die Vagi, so erfolgte ein typischer Gastrospasmus des Pylorusgebiets und Mittelteils des Magens der Katze, in vielen Fällen beschränkte sich der Spasmus auf die Magenmitte, war der Spasmus des Antrum pylori nicht so stark, so daß diese Partie nicht ganz verschlossen wurde, so fand auch eine lebhafte Entleerung des Mageninhaltes in das Duodenum statt, dabei schien der Pylorus sogar mitunter insuffizient zu sein. Reizt man nach Splanchnicusdurchschneidung den intakten Vagus am Hals, so antwortet der Magen mit maximal gesteigerter, darmwärts gerichteter Peristaltik, ebenso wie bei Reizung des peripheren Teils des durchschnittenen Halsvagus ohne Sympathicusausschaltung. Absolute Pylorusinsuffizienz wurde von *Klee* mit Sicherheit hervorgerufen durch Exstirpation des Ganglion coeliacum.

So stellt sich also, wenn man absieht vom lokalen duodenalen Wandreflex infolge Säurewirkung *(Hirsch-Mehring)*, der eigentliche Pylorusschluß dar als Sympathicusakt verbunden mit Erschlaffung und Peristaltikhemmung am ganzen Magen, der dauernd offene Pylorus als Zeichen der Hemmung dieses Nerveneinflusses und abgesehen vom Pylorospasmus als Steigerung des muskulären Aktes, angefangen von der einfachen Hyperperistaltik über den partiellen Antrumspasmus, den partiellen Gastrospasmus in der Magenmitte geäußert als Magensperre bis zum totalen Gastrospasmus als Zeichen einer erhöhten parasympathischen Innervation am Magen. Daß bei der Magensperre in der Magenmitte am „Isthmus ventriculi" *Aschoffs* eventuell noch eine entwicklungsgeschichtlich verständliche, an Muskulatur und wohl auch intramurale Ganglienplexus gebundene erhöhte Reizbarkeit in Betracht kommt, sei nochmals erwähnt.

Werfen wir noch einmal einen Blick auf *Klees* genaue Analyse des Brechaktes des Magens, so finden wir bei ihm als vorausgehend dem letzten Stadium mit der Öffnung der Kardia, Eintritt der Speisen in den Oesophagus und Hinausbeförderung betr. Zwerchfellstillstand und Bauchpressenaktion ein erstes Stadium mit Pylorusschluß und Peristaltikhemmung, ein zweites mit Antrumspasmus und Korpuserweiterung. Daher könnte man daran denken, einen Teil dieser Erscheinungen am Magen, die wir finden konnten, als lange sich hinziehenden fraktionierten Brechakt aufzufassen, als frustale mit nicht genügender Energie geladene, unter Benutzung von Vagus- und Sympathicusbahnen von



der Gallenblase ausgehende Reflexe, die in ihrer stärksten Steigerung zu dem ja klinisch so geläufigen Erbrechen bei der Gallenkolik führen, daß wir auch oft anamnestisch bei über der Hälfte der Fälle angegeben bekamen.

In diesem Ideenzusammenhang der einfach auf gestörte nervöse Steuerung zu beziehenden verschiedenen Magenformen im Schmerz erscheint das völlige Fehlen von Motilitätsstörungen trotz ganz hochgradiger Schmerzen bei dem Fall der jungen Frau mit dem tiefstehenden großen, nur mäßig peristaltisch bewegten Magen in einem andern Lichte. Diese Magenform erinnert an und für sich sehr an das, was *Elliot* und *Klee* als reine Sympathicusmägen beschrieben. Nähme man solche starke isolierten Einflüsse nur eines Systems bei solchen Magenformen an, so erschiene es verständlich, daß die ja bei der großen Mehrzahl während der Steinkolik beobachteten prävalierenden vagotropen Reize an solchen Mägen kaum Bewegungssteigerung auslösen können. Und losgelöst von dem Einzelorgan des Magens sei ganz allgemein die Bemerkung gestattet, daß vielleicht viel bedeutender wie wir bisher annehmen, für pathologisches Geschehen die Abhängigkeit von Nerveneinflüssen und dadurch von innerer Sekretion des Tonus der Hohlmuskeln des Körpers überhaupt ist, man denke etwa an die Untersuchungen von *Moritz* am Herz unter Atropinwirkung, an die von *Katsch* am menschlichen Dickdarm und den von *Trembur* erhobenen Befund einer dauernden Trabekel-Harnblase beim erwachsenen Enuretiker.

Kennen wir einen *ähnlichen Wechsel:* plötzliches Einsetzen und Wiederverschwinden der Änderung der Magenmotilität auch bei *anderen Krankheiten?* Bei gastrischen Krisen des Magens kennen wir nach den Untersuchungen von *Stierlin*, *Chylari*, *Selka*, *Helm* dieselben Erscheinungen von seltenen totalen, häufiger regionären Spasmen der Regio präpylorica oder sanduhrförmiger Einschnürung der Mittelpartie. Dann sah aber auch gleich dem hier erhobenen Befund *Helm* eine hochgradige Atonie in einer Pause zwischen den Anfällen, und *Schmieden*, *Ehrmann* und *Ehrenreich* beobachteten eine sehr erhebliche Atonie und Ektasie des tief gesenkten Magens während eines Anfalls mit späterer Rückbildung dieser Erscheinung. Auch bei der Tetanie kennen wir diesen entgegengesetzten Symptomenkomplex: Pylorusschluß und Gastrektasie nicht immer vorausgehend dem Anfall, sondern auch durch ihn ausgelöst, und ganz anders Einschnürung der großen Kurvatur in der Mitte des Magens und sogar totaler Gastrospasmus (*Falta* und *Kahn*, *Assmann*). Also auch bei diesen beiden Krankheiten, wo sicher auch nervöse und innersekretorische Störungen der Magensteuerung die wesentliche Ursache darstellten, das gleiche wechselnde, in manchem völlig konträre, hier durch ganz verschiedene zu dem Er-



folgsorgane verlaufende nervöse Impulse im vagischen oder sympathischen System erklärte Verhalten der Magenmuskulatur.

Sind diese *Störungen* der nervösen Leitung beim Schmerz der Cholecystitis und Cholelithiasis noch *an andern Organen* wie am Magen bemerkbar? Klinisch bekannt ist die Obstipation als Begleiterscheinung des Gallensteins. Sie ist sicher in manchen Fällen, wenn man seinen Patienten genauer darnach befragt, erst aufgetreten nach Einsetzen dieser Beschwerden, hat des öfteren auch bereits vorher bestanden und wird, wenn sie einmal einige Tage bestanden hat, von vielen Patienten als disponierendes Moment für die Auslösung des einzelnen Anfalls mit Bestimmtheit angegeben, ebenso auch ihr plötzliches Auftreten nach einem solchen bisweilen. Entgegengesetztes Verhalten, Diarrhöen wurden hier bekannt bei einer ärztlich sehr gut beobachteten Patientin (*v. Bergmann*) mit operativ gefundenem Cholesterin-Solitärstein, wo häufig der Kolikanfall der Gallenblase von einer solchen eingeleitet wurde. Das unangenehme Gefühl starken Rumorens und Kneifens in den Därmen, verbunden mit einem deutlichen Meteorismus, wurde bereits einmal beschrieben, bei einer anderen sehr sensibelen Kranken war diese allgemeine Sensation von Unruhe und diffusem leichten Krampfschmerz im Leib 2—3 Tage lang nach jedem Anfall fast ebenso quälend wie dieser selbst. Bei der Röntgenbeobachtung unter dem Schmerzanfall konnte 7mal am Dünndarm eine Veränderung des motorischen Verhaltens festgestellt werden.

Dünndarmhypermotilität, Hyper- und Diskinese. Eine pathologisch geänderte Motilität an Duodenum, Jejunum und Ileum in ihren genausten Veränderungen zu erfassen, ist ohne kinematographische Röntgenaufnahmen, wie wir sie durch *Cannon* beim Tier sowie durch *Kästle* und *Brügel* beim Menschen besitzen, schwierig. Diese Technik ist leider heute in Deutschland aus finanziellen Gründen nicht möglich, daher mußte versucht werden, allein durch länger dauernde Beobachtung vor dem Röntgenschirm, ergänzt im geeigneten Fall durch 1 oder 2 Aufnahmen, einen möglichst exakten Eindruck zu bekommen. Wir besitzen deswegen auch nur wenige Bemerkungen in der deutschen Literatur über ähnliche Befunde.

Die Darmbewegungen setzen sich normalerweise nach *Bayliss* und *Starling*, *Magnus* aus 3 Formen zusammen: 1. den sog. Pendelbewegungen, welche auf rhythmisch alternierender Kontraktion und Wiederausdehnung sowohl der Längs- als auch der Ringmuskelschichten beruhen und rhythmische Segmentation des Inhalts an Ort und Stelle hervorrufen zu seiner besseren Durchmischung; 2. der Peristaltik, die durch Einschnürung und tonische Kontraktion oralwärts den Inhalt in Bewegung setzt und beim Menschen nach Zurücklegung von etwa 12 cm anhält; 3. kommen nach *Meltzer* und *Auer* durch Vaguserregung mit gleichzeitiger Schwächung der Sympathicushemmung als „Peristaltik rush“ beschriebene sog. „Rollbewegungen“ (*van Braam-Houkgeest*) vor, die den Dünndarminhalt weite Strecken vorwärtstreiben.



Bei diesen 7 Fällen konnte nun folgendes beobachtet werden: Mehrere Male zeigte sich eine ganz auffallend lebhafte Peristaltik, die Bewegung der Dünndarmschlingen, vor allem der gut übersichtbaren Jejunalschlingen war im allgemeinen gesteigert, man sah besonders an den seitlich außen befindlichen Stellen eine auffallend deutlich ausgesprochene Fiederung und ein stärkeres Sichkrümmen und Strecken, und bisweilen gelangte an solchen isoliert übersehbaren Schlingen sehr ausgesprochene Längspendelbewegung mit hochgradigen, ziehharmonikaartigen Zusammenziehungen zu Gesicht, oft sich wiederholend bei längerer Beobachtung.

Wie stark infolge der allgemeinen Steigerung der Peristaltik der schnelle Wechsel, besonders der Jejunalsilhouette, war, zeigen die Abbildungen 12 und 13, wo genau im Abstand von 60 Sekunden unter gleichen äußeren Bedingungen 2 Platten aufgenommen sind. 3 mal imponierte bei diesen Beobachtungen, wie neben der normalen peristaltischen Dünndarmbewegung plötzlich ganz schnell größere Inhaltsschübe stattfanden, ein Schatten bewegte sich sehr schnell, besonders

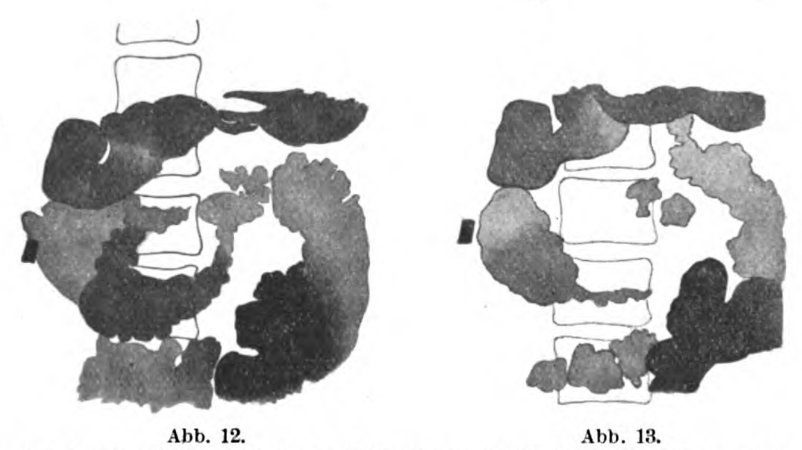


Abb. 12. Abb. 13.

Fall Frank Sch. Cholelithiasis op. kontr. 2 Platten im Abstand von 60 Sekunden aufgenommen, Dünndarm-Hypermotilität, starken Wechsel der Silhouette zeigend, Marke: Ort leichten Krampfschmerzes im Dünndarm.

im Anfang der Dünndarmauffüllung gut übersichtbar, wie eine hinweghuschende Maus, groß und flink gleich dieser durch ein langes Stück des gewundenen Dünndarms 20—30 cm weit; das waren Zustände, die sehr an die „Rollbewegungen" und „Peristaltiksush" erinnerten. Und schließlich kam einmal (siehe Abb. 14) eine bei der Schirmbeobachtung etwa 1 Minute lang dauernde, tief verschattete tonische Dünndarmkontraktion mit Verengerung und ohne Fiederung des Lumens zu Gesicht und auf der anderen Seite ebenso auffallend lange anhaltend eine perlschnurartige Aufteilung, beides konnte gleich darauf durch eine Röntgenplatte fixiert werden.

Also nicht bloß Steigerung, auch unzweckmäßige Übertreibung des muskulären Geschehens, Hyper- und Diskinese, wurde gesehen, und alles in allem erinnert das Bild völlig an das, was wir als parasympathische Reizung durch Pilocarpin unter dem Bauchfenster von *Katsch*

und *Borchers* im Tierexperiment zu sehen gewohnt sind. Eine schnelle Entleerung des Dünndarms wurde 3 mal bei diesen Fällen beobachtet, er war dann nach $4^1/_2$ Stunden leer. Zugegeben sei, daß neben der hier als Hauptursache für diese Steigeruug der Dünndarmmotilität angenommenen stärkeren Vagusinnervation auch die schnellere Entleerung der Mägen, die auch meist hyperperistaltisch waren und 2 mal einen nicht totalen Antrumspasmus mit offenem Pylorus aufwiesen, eine Rolle spielen kann, wir sahen auch ähnliche Dünndarmbilder bei Ulcus duodeni mit Hyperperistaltik und bei Gastroenterostomien mit schneller Magenentleerung. Aber dass auch ohne diese die gleiche Dünndarm-Hypermotilität möglich ist, bewies unter unseren Beobachtungen ein solcher Fall von Cholecystitis mit 6-Stundenrest im Magen. Die Atropinwirkung zeigte an diesen Dünndärmen den nach allen Erfahrungen über dieses Pharmakon zu erwartenden Effekt. Anstatt der gesteigerten Peristaltik sofortiges Nachlassen derselben, breite, schlaffe Bänder, stärker herunterhängend an Stelle der vorher stark gefiederten, in straffem Tonus pendelnden Schlingen.

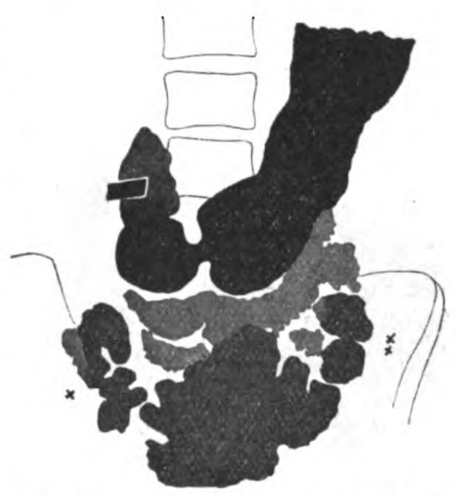


Abb. 14. Cholecystitis op. kontr., Hyperperistaltik des Magens mit Dauerbulbus duodeni, starker Spontanschmerz (Marke) an dessen rechter Seite (an Pars descendens am Sphinctergebiet des Choledochus?) × Langdauernde Dünndarmkontraktion ohne Fiederung mit Lumeneinengung. × × Perlschnurartige langdauernde Segmentation einer Dünndarmschlinge.

Dickdarm, spastische Haustrierung. Auf den Transport im Dickdarm wurde nur bei einer gewissen Anzahl dieser Fälle geachtet, und zwar fand sich dabei bei 3, jedesmal solchen, die über Eintritt von Obstipation seit dem Bestehen der Gallenblasenbeschwerden klagten, das Bild eines verlangsamten Transportes mit sehr vertiefter, ungewöhnlich starker Haustrenzeichnung, dabei eine Entleerung erst nach über 48 Stunden, wie es von *Singer* und *Holzknecht* als Röntgenbild der spastischen Obstipation beschrieben wurde.

Als typisches Beispiel diene Fall H. (Cholecystitis adhaesiva Op.-Bfd.), dessen Dünndarmperistaltik sich bereits durch hyper- und diskinetische Vorgänge ausgezeichnet hatte. Die Verfolgung des Dickdarmtransports ergab nach 6 Stunden Dünndarm zum größten Teil leer, Colon ascendens total gefüllt, nach 24 Stunden Dickdarm bis zum Sigma gefüllt, auffallend stark haustriert, nach 36 Stunden dasselbe Bild eines überall, besonders im Colon descendens, sehr schmalen, in auffallend breiten und tiefen, auch am absteigenden Schenkel stark hervortretenden Einkerbungen haustrierten Dickdarms (Abb. 15); in das Sigma und die Ampulle



ist noch kein Kontrastbrei gelangt. Nach 48 Stunden Füllung des Colon transversum bis zur Ampulle, nach 60 Stunden wiederum dasselbe Bild mit ganz intensiver Haustrierung am Colon descendens besonders, nach 68 Stunden schließlich Stuhlgang: ausgesprochen kleinkugeliger Schafkot. Ein Röntgeneinlauf des Kolons am nächsten Tage zeigte auch dasselbe Bild einer ganz auffallend tiefen Haustrierung, hier wieder besonders am Colon descendens, das sonst dabei meist als glattes Schattenband sich zeigt.

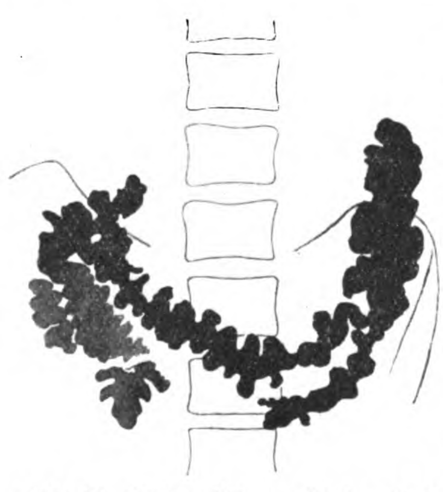


Abb. 15. Cholecystitis op. kontr. Stark haustrierter enger Dickdarm. 36 Stunden p. c.

Die Analogie zu diesem Dickdarmbild stellt der Pilocarpindarm des Menschen (*v. Bergmann* und *Katsch*) dar, also parasympathische Reizung scheint hier wieder in ihrem Effekt auch am Dickdarm wirksam zu sein.

Von den stark entwickelten Nervengeflechten an Gallenblase und Ductus choledochus mit ihren ausgedehnten Kommunikationen zu Vagus und Sympathicus bahnen verlaufen also in der großen Mehrzahl der Gallenkoliken motorische Reize zum Magen, Dünn- und Dickdarm, daß auch am Duodenum solche wirksam sein können, zeigt besonders schön ein von *Assmann* beobachteter Fall von Duodenalspasmus bei Gallenstein. Bis auf einen Kranken sind es stets durch Überwiegen des parasympathischen Reizeffektes ausgezeichnete Bilder gewesen, die wir zu Gesicht bekamen, zum Teil mit so starker Motilitätssteigerung, daß auch manchmal am Erfolgsorgan selbst diese Spasmen als Krampfschmerz und Druck, im Dünndarm als Kullern und Kneifen empfunden wurden. Und wir verstehen, warum so oft richtig, beobachtet „Magenbeschwerden" den Gallenkranken zum Arzt führen, warum so oft die Differentialdiagnose, Magen oder Gallenblase zu einer der schwierigsten überhaupt zählt. So wurde, zum Teil in der Absicht, aus den übrigen bei solchen Koliken auftretenden Reflexen, dem viscoro-motorischen und dem viscero-sensiblen, vielleicht Anhaltspunkte für neue Krankheitszeichen der Gallenblasenerkrankung zu finden, auch diesen nachgegangen. *Thies* weitere Beobachtungen über allgemeine Ausstrahlung in das vegetative Nervensystem bei Gallenkoliken, die sich als Herzklopfen, Schweißausbruch, verschiedene Weite der Pupillen ihm zeigten, fanden sich auch einige Male bestätigt, weniger dagegen seine Angaben über regionäres Hautjucken bei unserem Patientenmaterial.

Der viscero-motorische Reflex. Die Bauchdeckenspannung im rechten Oberbauch ist zu bekannt, als daß wir sie weiter zu besprechen hätten.

Sie war hier auch sehr häufig vorhanden, auch bei Fällen ohne Fieber und ohne deutliche Entzündungssymptome. Die Bahnung dieses Reflexes vom kranken Organ über Sympathicus, Spinalganglion, hintere Rückenmarkswurzel, Vorderhornganglienzellen, peripherer Nerv ist nach *Head* und *Mackenzie* uns geläufig.

Interessanter ist daher die Beobachtung eines zweiten visceromotorischen Reflexes im Gallenkolikanfall, der *Stillstellung des rechten Zwerchfellkuppe*. An Stelle der normalen Schwankungen um 2—3 cm, bei tiefem Inspirium auch um 4 cm wurde 4mal rechterseits ein völliger Stillstand der Zwerchfellbewegung bei höchster Intensität des Schmerzanfalles und 2mal eine ganz bedeutende Einschränkung der Beweglichkeit auf eine Schwankungsbreite von 0,5 bis höchstens 1 cm gefunden. Das rechte Zwerchfell stand dabei in mittlerer Höhe, seine Kuppel erschien nicht besonders abgeflacht, links war gleichzeitig ein normales Auf- und Abschwanken um etwa 3 cm vorhanden, nach Schwund der Schmerzen traten auch rechts sogleich wieder normale Schwankungen auf in 2—3 cm Breite. Anatomische Schädigung schien also nicht vorzuliegen, für eine solche durch die Leberkapsel fortgeleitete Entzündung wäre nur 2mal Gelegenheit gewesen, wo durch Fieber, starke Lebervergrößerung und starke Bauchdeckenspannung eine schwere Cholecystitis sich markierte. Bei den beiden anderen, gerade denen mit völligem Zwerchfellstillstand, war das eine Mal überhaupt kein Anhalt für entzündliche Momente: kein Fieber, sofortiger Schwund der Beschwerden durch Suprareninnjektion, das andere Mal fehlte ebenfalls die Temperaturerhöhung und bei der 5 Tage später vorgenommenen Operation jedes Zeichen einer weiter auf Leber oder deren Kapsel fortgeschrittenen Entzündung trotz einer schweren ulcerösen Cholecystitis. Allein der Schmerzreflex wird also zur Auslösung dieses einseitigen rechten Zwerchfellstillstandes für genügend gehalten. Es handelte sich stets um sehr schwere Schmerzanfälle mit ebenfalls hochgradigen Erscheinungen am Magen, einmal war totaler Gastrospasmus, 2mal Antrumspasmus und einmal eine Magensperre vorhanden.

Der Reflexweg muß hierbei ein anderer sein wie der für die Bauchdeckenspannung gezeichnete. Sympathicusäste aus dem Plexus coeliacus treffen im Plexus phrenicus, rechterseits unter Bildung des Ganglion phrenicum mit unterhalb des Zwerchfells tretenden Fasern des Nervus phrenicus, dem Ramus phrenico-abdominalis (*Ramström*) zusammen, und bei Benutzung dieser Bahn erscheint der Reflexweg am ehesten verständlich als *viscero-motorischer Phrenicusreflex der Gallenkolik*. Derselbe scheint auch für sensibele Reize eine wichtige viel häufiger beobachtete Rolle zu spielen.

Viscero-sensible Reflexe. Bekannt sind solche in 2 Formen: 1. dem auf ähnlichem Wege wie der motorische Bauchdeckenreflex nur ab-



gekürzt über die Rückenmarkshinterhörner in periphere sensible Bahnen als Headsche Zone des 8.—9. Dorsalsegments rechtsseitig verlaufend und 2. die Schmerzausstrahlung in die rechte Schulter, auch *Head* bereits bekannt. Diese soll als *sensibler Phrenicusreflex* bei der Gallenkolik besonders auch wegen seiner differential-diagnostischen Bedeutung zuerst besprochen werden. Seine Bahn wäre folgende: Gallenwege, Sympathicusäste mit Ganglion-cneliacum zum Ganglionphrenicum, Ramus phrenico abdominalis, Phrenicus, zum Hals, wo dieser mit seinem stärksten Teil gemeinsam mit dem 4. Cervicalnerven entspringt, häufig aber auch Anastomosen aus dem 3., 5. und 6. bezieht; Schmerzausstrahlung im Sinne *Heads* im Gebiet dieser gemeinsamen Ursprungssegmente in Nacken, Schulter eventuell auch rechten Arm sind daher auch hier ohne weiteres verständlich. Dieser viscero-sensible Phrenicusreflex ist als bis in die rechte Schulter ausstrahlender Schmerz allgemein bekannt. Die Art seines Auftretens und seine Abortivformen boten verschiedentlich Interessantes: 3mal war bei unseren Kranken während des Kolikanfalls ein deutlicher Spontanschmerz im Gebiet der rechten Schulter- oder Nackenpartien da, Ausstrahlungen bis weit in den Arm hinein wurden nicht empfunden. Bei einer Patientin mit schweren Gallensteinkoliken trat dieser Schmerz spontan empfunden im gesamten Supra-Claviculargebiet als stets beobachtetes Vorzeichen des Anfalls, etwa 3 Minuten vor diesem und überhaupt irgendeiner Sensation im rechten Oberbauch auf, er war für sie ein sicherer Künder der kommenden Kolik. Bei einer anderen fiel die spontan angegebene scharfe Begrenzung auf, das rechtsseitig im Nackengebiet vom 5. Halswirbel aus nach oben genau mit der Haargrenze und vorne etwa mit dem Musculus sternocleidomastoideus abschneidende Gebiet war bei Kolikanfall ganz hochgradig schmerzhaft und nach diesem noch 2—3 Tage lang hyperalgetisch beim Darüberstreichen mit der Nadel, in der rechten Schulter bestanden viel geringere Beschwerden.

Der rechtsseitige Phrenicusdruckpunkt. Französische Autoren, *Costa* und *Troisier*, haben angegeben, daß bei der Weilschen Krankheit bisweilen zusammen mit der Lebervergrößerung eine starke Druckempfindlichkeit an der rechten Halsseite über dem Gebiet des Nervus phrenicus auftrete. Diese Druckempfindlichkeit des rechten Zwerchfellnerven am Halse und wohl auch der mit ihm kommunizierenden Teile des Plexus cervicalis findet sich nun bei genauer Untersuchung sehr häufig als Zeichen eines dauernden meist latent bleibenden Phrenicusreflexes, vor allem auch bei Gallenblasenerkrankungen aller Art. Sie konnte hier bei leichten chronischen, anatomisch nur mikroskopisch feststellbaren Cholecystitiden festgestellt werden und bei sehr schweren, bei aseptischen und septischen Steinblasen, auch in einem Fall, der nur



eine Stauungsgallenblase im Sinne von *Schmieden* und *Rohde* darstellte. Seit etwa 3 Jahren wurde darauf geachtet, sie wurde im ganzen 24 mal bisher festgestellt bei Gallenblasenerkrankungen, operativ kontrolliert wurden von diesen 10, bei den hier genau beschriebenen 25 Fällen konnte er 15 mal nachgewiesen werden. Oftmals war er durchaus nicht dauernd vorhanden. Meist war der rechtsseitige Phrenicusdruckpunkt, wenn die Kranken wegen ihrer frisch aufgetretenen Gallenbeschwerden in die Klinik eingewiesen waren, leicht nachweisbar, er hielt sich noch einige Zeit nach Abklingen der Beschwerden, manchmal nur 2—3 Tage, oft 2—3 Wochen lang, um dann bei völligem Wohlergehen der Kranken längere Zeit nach der Kolik völlig verschwunden zu sein. Kehrten leichte Beschwerden wieder, so war er auch meist sofort wieder da. Bei einer Kranken, die wegen eines Ikterus mit Lebervergrößerung unklarer Ätiologie eingeliefert wurde, war er wochenlang nicht vorhanden, Hyperacidität und Hyperperistaltik ließen sehr an eine Cholelithiasis denken, typische Schmerzen und Druckempfindlichkeit fehlten völlig. Da tritt eines Nachts nach Abklingen des Ikterus ein typischer, aber leichter Gallenkolikanfall ein, jedoch ohne Schmerzausstrahlung bis in die rechte Schulter, die Druckempfindlichkeit des Halsphrenicus rechts war von dem Tage ab da und blieb bis zur 14 Tage später erfolgten Operation, wo sich ein Konkrement im Ductus choledochus und eine adhäsive Cholecystitis fand.

Ebenso schnell konnte der Druckschmerz auch verschwinden; bei einem Kranken, wo ein sehr heftiger Schmerzanfall durch Adrenalin sofort beseitigt wurde, war auch in gleichen Augenblick der Phrenicusdruckpunkt nicht mehr auslösbar.

Seine praktische Bedeutung geht daraus hervor, daß unter diesen 25 genau untersuchten Kranken nur 8 bei genauer Erhebung der Anamnese über in die Schulter ausstrahlende Schmerzen klagten, bei 15 dagegen dieser Druckpunkt nachweisbar war. Wie schon aus der Angabe der französischen Autoren[1]) hervorgeht, die ihn zuerst bei der Weilschen Krankheit fanden, ist dieser sensible Phrenicusreflex nicht an Erkrankung der Gallenwege gebunden, auch von der vergrößerten Leber aus mit stark gespannter Kapsel können über das Ganglion phrenicum die gleichen Schmerzimpulse verlaufen, ebenso wohl auch bei Zwerchfellerkrankung. 2 mal konnten wir bei Fällen von akutem infektiösen, sogenanntem katarrhalischen Ikterus die gleiche Druckempfindlichkeit bemerken, so daß er differentialdiagnostisch gegen Lebererkrankungen nicht benutzbar erscheint. Wohl aber bei der oft so schwierigen Differentialdiagnose zwischen Ulcus ventriculi, pylori

[1]) Von *Chauffard* soll dieser Druckpunkt, wie mir mitgeteilt wurde, in La Cholelithiase auch angegeben sein. Eine Kontrolle der Angabe war mir aus bekannten Gründen leider unmöglich.



sowie besonders duodeni und Gallenblasenerkrankung. Nur einmal fand sich bisher unter dem eingehend untersuchten Material der Bergmannschen Klinik ein Fall von Ulcus duodeni mit typischer Schmerzirritation in die rechte Schulter und dort waren neben dem Ulcus bei der Operation breite Verwachsungen zwischen Duodenum, unterer Leberfläche und Ductus choledochus vorhanden, die von diesem ausgehende Schmerzreflexe durchaus möglich erscheinen ließen. Einmal half bei einer besonders schwierigen Differentialdiagnose dieser Phrenicusdruckpunkt als einziges Krankheitszeichen weiter. Eine Krankenschwester wurde 2 mal in Marburg von der medizinischen zur chirurgischen Klinik verlegt wegen sehr unklarer Beschwerden im Oberbauch. Hyperacidität geringen Grades war objektiv das einzig sichere, trotz andauernder starker Beschwerden konnten sich die Chirurgen nicht zu einer Operation entschließen. Schließlich wurde sie wegen des deutlichen rechtsseitigen Halsdruckpunktes mit der Diagnose Cholecystitis doch vorgenommen, sie zeigte breite Adhäsionen der Gallenblase mit dem Dickdarm, nichts am Magen.

Das Fehlen dieses Krankheitszeichens ist aber keineswegs ein Beweis gegen die Gallenblasenaffektion, es fehlt stets bei lange bestehender völliger Beschwerdelosigkeit, fehlte aber auch 3 mal in Fällen, wo die mit richtiger Diagnose vorgenommene Operation eine ausgedehnte Cholecystitis mit Stein nachwies. Nur der positive Fund ist also zu benutzen, und zwar mit der Einschränkung, daß auch Lebererkrankungen ohne eine solche der Gallenwege diesen latenten Schmerzreflex auslösen können, aber unter dieser Kautele hilft er oft bei differentialdiagnostisch ob Magen, ob Gallenblase nicht klaren Fällen weiter. Die Technik der Prüfung wurde hier so geübt, daß gleichzeitig beiderseits der 2.—5. Finger in den Nacken gelegt und dann mit dem Daumen etwas unterhalb der Halsmitte vorn festgedrückt wurde, so daß die Kuppe des Daumens den Kehlkopf gerade berührte. So wird der Phrenicusstamm dicht vor seiner Kommunikation mit dem Cervicalis IV am Vorderrand des Scalenus anterior gepreßt und natürlich auch ein großer Teil des Plexus cervicalis. Jede Suggestion muß bei der Frage nach nun auftretendem Schmerz peinlich vermieden werden.

Linksseitige Druckempfindlichkeit am Hals fand sich sehr häufig bei Angina pectoris-Beschwerden, besonders bei unklaren dieser Art wurde das schon zur Diagnose benutzt, bevor *Schmidt* auf dieses Zeichen aufmerksam machte. Dann fanden wir einmal in einem Falle, der bei sicherer Cholelithiasis aus mehreren Gründen für eine Pankreatitis sehr verdächtig war, neben links in die Schulter strahlendem Schmerz auch über dem linken Phrenicus den Druckpunkt am Hals.

Daß bei diesem Zeichen nun tatsächlich auch der Phrenicus schmerzempfindlich ist, machte mir besonders klar eine Beobachtung Prof.



Götzes von der chirurgischen Klinik in Frankfurt a. M., der an solchen hier voruntersuchten rechtsseitig phrenicusdruckempfindlichen Kranken bei tiefer Inspiration mit nach links und hinten gelegtem Kopfe einen spontanen Schmerz im Verlaufsgebiet des Phrenicus auslösen konnte. Dieser „Lassègue des Phrenicus" fand sich später noch einige Male. Prof. *v. Bergmann* bemerkte, daß bisweilen auch der Plexus brachialis unterhalb des Schlüsselbeines bei Gallenblasenkranken druckempfindlich war. Die vom Phrenicus in dieser Headschen Zone ausgelöste Hyperalgesie macht also sicher auch den Plexus bisweilen hyperalgetisch gegen Druck, so daß die Halsdruckempfindlichkeit auch zum Teil auf diesem Moment beruhen wird.

Die Headsche Zone. „Der wohlbekannte Schmerz im Rücken, in der Höhe des 11. Dorsalwirbels, welcher nach außen bis zur Scapularlinie reicht und mit einem Schmerz über der Gallenblase verbunden ist, sie beide repräsentieren die Maximalstelle der 8. Dorsalzone. Das 8. Dorsalsegment scheint besonders zur Gallenblase Beziehungen zu haben." So sagt *Head.* Er gibt diese Zone als typisch für Gallenkoliken an, bei Lebererkrankungen meint er ebenso wie *Mackenzie* tiefer reichende Zonen in der rechten Seite bis zum 9., sogar 10. Dorsalsegment, also ein vorn bis unterhalb des Nabels und hinten bis zur Höhe des 2. Lendenwirbels reichendes hyperalgetisches Gebiet, gefunden zu haben. 4 mal unter unseren Kranken fanden wir typische solche dem 8. Dorsalsegment angehörige ziemlich scharf umgrenzte *Head*sche Zonen, ebensooft einen längere Zeit vorhandenen Schmerz in der Höhe des 11. Brustwirbeldornfortsatzes, zum Teil bei denselben Kranken. Aber häufiger, 6mal, wurde von den Patienten über eine viel tiefer am Rücken gelegene spontan und bei Druck schmerzhafte Stelle geklagt, etwa 2 Querfinger rechts neben dem 2. Lendenwirbel, nur drei- bis fünfmarkstückgroß. Der Schmerz an dieser Stelle war oft tagelang das einzige, aber durch seine meist als dumpfes Brennen geschilderte Sensation sehr quälende, subjektive Krankheitssymptom. Er konnte, nachdem er verschwunden war, bisweilen als erstes Zeichen des neuen Anfalls auftreten und als letztes verschwinden. Bei 2 Kranken war er gleichzeitig mit einer typischen *Head*schen Zone darüber vorhanden, bei dem einen derselben konnte man bei Prüfung mit Nadelstrichen an manchen Tagen Konfluenz, an anderen klare Trennung von der in Höhe des 11. Brustwirbels deutlich abgehenden Zone feststellen. Bei 4 dieser 6 Kranken, bei denen dieser *rechtsseitige Lumbalschmerz* vorhanden war, fehlten Leberve rgrößerung und sonstige Zeichen einer Erkrankung dieses Organs, wie Ikterus, Bilirubinurie oder stärkere Urobilinurie, so daß eine Auslösung durch eine Lebererkrankung *(Head, Mackenzie)* wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Die Ansicht, bei der Entstehung dieses Schmerzes an ähnliche



Momente zu denken wie bei den als häufigstes Zeichen der Gallenblasenerkrankung an dem Ort am rechten Rippenbogen in der Mammillarlinie vorhandenen Beschwerden, erscheint daher mehr für sich zu haben. Bei der Auslösung des Schmerzes in der Gallenblasengegend, beim Röntgen ist auch in schwierigen Fällen seine genaue Lokalisation und Trennung vom Magenausgang eigentlich stets leicht möglich, kann bisweilen eine lokale Peritonitis des parietalen Blattes, eventuell auch eine etwa am Dickdarm zerrende, und dadurch an dessen Mesenterialansatz empfundene Adhäsion Ursache sein; aber bei weitem häufiger, glauben wir, sind es Vorgänge am Organ selbst, die direkt in diesem als Schmerz gefühlt werden. Auch *Head* gibt trotz der von ihm stammenden Lehre, daß im wesentlichen der bei visceralen Erkrankungen empfundene Schmerz ein in die Haut reflektierter sei, zu, daß auch häufig der Schmerz im Organ selbst gefühlt werde, aber er bestehe hier nur in einem „dumpfen" und „schweren" Gefühl. Vor Jahren vorgenommene, durch *L. R. Müller* bestätigte Röntgenuntersuchungen im Schmerz bei Ulcus duodeni- und Ulcus ventriculi-Kranken zeigten uns bald, daß Spasmen der glatten Muskulatur gerade am Magen, besonders am Pylorus genau lokalisiert direkt im Leib empfunden wurden: ein bei der Operation in lokaler Anästhesie der Bauchdecken, also mit Ausschaltung der Headschen Hautsensibilität, durch elektrische Reizung bei einem solchen Kranken ausgelöster Pylorospasmus war für diesen der gleiche intensive Schmerzeindruck wie vorher der Pförtnerkrampf bei der Röntgenbeobachtung im Hungerschmerz; eine infolge Ruhr an sehr schmerzhaften Dickdarmspasmen leidende Kranke konnte, vor dem Röntgenschirm genau kontrollierbar, exakt den Eintritt, Ort und Verlauf großer Kolonbewegungen zeigen. Intensive Kontraktion der glatten Muskulatur werden also oft direkt am Organ als Schmerz empfunden, ob diese Empfindung direkt durch Sympathicusbahnen infolge der Anämie oder der Pressung der Nervenendigungen bei der gesteigerten Kontraktion oder nur durch Zerrung am Mesenterialansatz in den peripheren sensiblen Nervenendigungen perzipiert werden (*Lennander*), bleibe dahingestellt.

So kehren wir zurück zur Frage: *Was geschieht an Gallengängen und Gallenblase selbst während des Kolikanfalls?* Die Röntgenuntersuchung am Magen und Darm zeigte starke Motilitätssteigerung von der Hyperperistaltik bis zum totalen Gastrospasmus in der Mehrzahl, nur einmal am Magen Aufhören der Peristaltik und Pylorusschluß; beim viscero-visceralen Reflex zeigten also meist vermehrte, durch das parasympathische System, beim viscero-sensiblen und beim visceromotorischen Reflex durch das sympathische ausgestrahlte Reize, ein intensive Steigerung des Geschehens im vegetativen Nervensystem. An dem Ursprungsort müssen wir daher die gleiche Steigerung der

nervösen Einflüsse erwarten, die sich in Analogie zu den am Gastrointestinaltrakt als parasympathisch hervorgerufenen Motilitätssteigerungen und Muskelspasmen ohne Zwang verstehen lassen würden. Und eine alte, schon 1704 von *Baglivi* ausgesprochene, in der Literatur bisweilen abgelehnte, häufig auch wiederholte (u. a. *Aschoff*, *Ewald*) Theorie erscheint hier wieder besser begründet wie bisher durch röntgenologische und Sensibilitätsuntersuchung. In diesem Gedankengange könnten wir den Schmerz in der Gallenblase verstehen als Erfolg von intensiven Kontraktionen der Gallenblasenmuskulatur besonders am Halse derselben, mitbedingt oft durch den Reiz des Steinfremdkörpers oder von Entzündung, und jenen tiefen umschriebenen rechtsseitigen Lumbalschmerz ausgelöst durch starke, spastische Phänomene am Ausgange des Ductus choledochus in der Nachbarschaft des oddischen Sphincter in der Papilla Vateri, diesem anatomisch in gleicher Höhe retroperitoneal gelegenen Duodenalgebiet, und mancher bei Gallensteinkranken an der rechten Duodenalwand der obersten Pars media im Vorderbauch empfundene durch Röntgenbilder gut gezeigte Spontanschmerz könnte der gleichen Ursache entsprechen.

Genaueres Wissen über solche gesteigerten Kontraktionsvorgänge in den Gallenwegen fehlt bisher noch, das müßte daher durch genaue Untersuchung noch gewonnen werden, um zu sichererem Urteil zu gelangen.

Noch kurz einige Worte über den Wert dieser Untersuchungen für diagnostische Zwecke, vor allem für die manchmal schwierige Differentialdiagnose: Ulcus ventriculi, parapylorisches Geschwür, reine Magenneurose, Gallenblasenerkrankung. Die Röntgenbilder von Magen und Darm lassen direkt keine einwandfreie Auslegung für Gallensteinerkrankungen zu, ähnliche, wie die hier gesehenen Bilder können auch beim Magen- und Duodenalgeschwür bei reiner Magenneurose, Tabes, Tetanie, infolge Nikotins und Morphiums vorkommen. Wichtiger dagegen erschien der Nachweis einer stets außerhalb des Magen- und Pylorusschattens in der Gallenblasengegend vor dem Röntgenschirm vorhandenen Druckempfindlichkeit. Der durch viscero-motorischen Phrenicusreflex hervorgerufene rechtsseitige Zwerchfellstillstand wird bei unkomplizierter Magenerkrankung nicht auftreten. Bei perforiertem Geschwür, Appendicitis wäre er aber auch manchmal möglich. Sehr wertvoll erschien bei der Beachtung des in die rechte Schulter ausstrahlenden Schmerzes der Gallenblasenkranken der Nachweis eines viel häufiger vorhandenen latenten viscero-sensiblen Phrenicusreflexes der rechtsseitige Phrenicusdruckpunkt am Hals. Sein Vorkommen bei Lebererkrankungen (Icterus catarrhalis, Weilsche Krankheit) zeigt, daß seine Bedeutung auf die Entscheidung der Frage Leber und Gallenwege oder Magen beschränkt ist. Der tiefe rechtsseitige umschriebene



Lumbalschmerz spricht für Erkrankung der Gallenwege eventuell auch der Leber, bei Magengeschwüren sahen wir so tiefen dorsalen Spontan- und Druckschmerz nie, sondern nur in Höhe des 8.—11. Dornfortsatzes.

Für *therapeutische* Bemühungen am Schluß noch einmal der Hinweis, daß intravenöse Atropininjektionen und einmal Suprarenin so gegeben, einen guten, schnell eintretenden, wenn auch nicht immer absolut sicheren Erfolg bei der Gallenkolik aufzuweisen hatten.

Literatur.

[1]) *Aldor*, Das Verhalten des Magenchemismus bei Cholelithiasis und seine Wichtigkeit für die Therapie. Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 8. — [2]) *Aschoff*, Über den Engpaß des Magens (Isthmus ventriculi). Jena 1918. — [3]) *Aschoff* und *Bacmeister*, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — [4]) *Assmann*, Die Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen. Leipzig 1921. — [5]) *Bayliss* und *Starling*, The mouvements and the innervation of the small intestine. Journ. of physiol. **24**. 1899; **26**. 1902. — [6]) *Berg, John*, Studien über die Funktion der Gallenblase unter normalen und gewissen abnormen Zuständen. Nord. med. Arkiv **50**. 1918. — [7]) *v. Bergmann*, und *Katsch*, Über Darmbewegung und Darmform. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 27. — [8]) *Braam-Houckgeest, V.*, Untersuchungen über die Peristaltik des Magens und Darmkanals. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **6**. 1872. — [9]) *Cannon*, The mechanical factors of digestion. Edward Arnold, London 1911. — [10]) *Chauffard*, Recherches sur l'origine de la Cholesterine biliaere. Compt. rend. de la soc. de biol. **74**. — [11]) *Costa* et *Troisier*, Le point phrenique dans l'ictére infectieux. La Presse méd. 1916, S. 366, zit. nach Arch. f. Verdauungskrankh. — [12]) *Elliot*, The action of Adrenalin. Journ. of physiol. **32**, 401. 1903. — [13]) *Ewald*, Die Leberkrankheiten. Leipzig 1913. — [14]) *Falta* und *Kahn*, Kritische Studien über Tetanie, mit besonderer Berücksichtigung des Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. — [15]) *Fleiner*, Neue Beiträge zur Pathologie des Magens. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22, 23, 40 u. 41. — [16]) *Forsell*, Über die Beziehung der Röntgenbilder des menschlichen Magens zu seinem anatomischen Bau. Hamburg 1913. — [17a]) *Groedel*, Grundriß und Atlas der Röntgendiagnostik in der inneren Medizin. München 1914. — [18]) *Head*, Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei visceralen Erkrankungen, verdeutscht von Seiffer. Berlin 1898. — [19]) *Helm*, Der tabische Magen in der Perspektive der Röntgenoskopie. Fortschr. d. Röntgenstrahlen **25**. — [20]) *Hohlweg*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1912. — [21]) *Holzknecht* und *Luger*, Zur Pathologie und Diagnostik des Gastrospasmus. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. 1913. — [22]) *Katsch*, Pharmakologische Einflüsse auf den Darm. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**. 1913. — [23]) *Kästle* und *Brügel*, Die menschlichen Dünndarmbewegungen. 29. Kongr. f. inn. Med. 1912. — [24]) *Klee*, Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. 1. Der Brechreflex. 2. Pylorusinsuffizienz und präpylorischer Gastrospasmus. 3. Zur Atropinfrage. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919, 1920. — [25]) *Lüdin*, Regionärer Gastrospasmus bei Cholelithiasis. Korrespondenbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 38. — [26]) *Magnus*, Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ergebn. d. Physiol. 1908. — [27]) *Meltzer* und *Auer*, Peristaltic rush. Americ. journ. of physiol. **20**. 1907. — [28]) *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem. Berlin 1920. — [29]) *Naunyn*, Klinik der Cholelithiasis. 1892. — [30]) *Naunyn*, Die Gallensteine, ihre Entstehung und ihr Bau. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**. 1921. — [31]) *Only*, Über



Aciditätsverhältnisse des Magens bei Erkrankungen der Gallenblase und ihre therapeutische Nutzanwendung. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29. — [32]) *Perman*, Über die Verteilung und den Verlauf der Vagusäste im menschlichen Magen. — [33]) *Ramström*, Anatomische Hefte 1906. — [34]) *Reuter*, Über Sensibilitätsstörungen und andere Reflexsymptome bei Eingeweideerkrankungen. Inaug.-Diss. Marburg 1918. — [35]) *Rohde*, Untersuchungen über die sekretorische Funktion und das röntgenologische Verhalten des Magens und Duodenums bei Cholelithiasis. Arch. f. klin. Chirurg. **115**, Heft 3. — [36]) *Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Leipzig 1921. — [37]) *Schmieden*, *Ehrmann* und *Ehrenreich*, Moderne Magendiagnostik, an der Hand von 40 operierten Fällen geprüft. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**, 479. 1914. — [38]) *Schmieden* und *Rohde*, Die Stauungsgallenblase mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Gallenstauung. Arch. f. klin. Chirurg. **118**. 1921. — [39]) *Schlesinger*, Die Röntgendiagnostik der Magen- und Darmkrankheiten. Berlin 1917. — [40a]) *Schmidt, R.*, Ein neues Symptom in Fällen von Angina pectoris. Münch. med. Wochenschr. **245**, 1470. 1921. — [40]) *Stierlin*, Klinische Röntgendiagnostik des Verdauungskanals. Wiesbaden 1916. — [41]) *Singer* und *Holzknecht*, Über objektive Befunde bei spastischer Obstipation. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — [42]) *Thies*, Über Differentialdiagnose abdomineller Erkrankungen auf Grund von Symptomen des vegetativen Nervensystems. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**, 381. 1914. — [43]) *Trembur*, Neuere, insbesondere röntgenologische und cystoskopische Untersuchungen beim erwachsenen Enuretiker. Med. Klinik 1913, Nr. 37. — [44]) *Westphal* und *Katsch*, Das neurotische Ulcus duodeni. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**, Heft 3. 1913. — [45]) *Westphal*, Untersuchungen zur Frage der Entstehung peptischer Ulcera. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 327. 1914.



(Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. *G. v. Bergmann*].)

Muskelfunktion, Nervensystem u. Pathologie der Gallenwege.

II. Experimentelle Untersuchungen über die nervöse Beeinflussung der Bewegungsvorgänge der Gallenwege.

Von
Karl Westphal,
Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1922.)

Die von den Leberzellen sezernierte Galle wird nicht in glattem gleichmäßigen Flusse dem Duodenum zugeführt, sondern erst in den großen Gallengängen und besonders der Gallenblase durch ein je nach den physiologischen Bedürfnissen als Reservoir oder Expulsionsapparat arbeitendes Kanalsystem geleitet. Die wesentliche Entdeckung an der in dem Gallenductus wirksamen Muskulatur verdanken wir *Oddi*, der im Jahre 1887 auf Grund von Macerationspräparaten und Schnitten an der Mündung des Ductus choledochus in das Duodenum durch die Papilla vateri einen ausgeprägten Sphinctermuskelapparat beschrieb. Er fand, daß der Tonus dieses Schließmuskels einem Wasserdruck von 675 mm äquivalent sei, während der Sekretionsdruck der Galle nach *Friedländer* und *Heidenhain* höchstens 200 mm Wasser entspricht, so daß wir also in der Funktion dieses Choledochussphincters die Ursache der Auffüllung der Gallenblase durch den engen Ductus cysticus und der Ermöglichung der starken Eindickung der Lebergalle durch Wasserresorption durch die Wand dieses Organs, bis auf das 8fache nach *Hamarsten*, erblicken müssen.

Normalerweise ist die Papilla Vateri während der Zeit der Nüchternheit fest verschlossen. *Bruno* und *Klodnitzki* konnten dies in *Pawlows* Laboratorium an Duodenalfistelhunden feststellen im Gegensatz zu *Schüppels* älteren Beobachtungen. *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* fanden das Gleiche. Durch den Reiz bestimmter Nahrungsmittel kann nach den Beobachtungen derselben Untersucher vom Dünndarm aus auf dem Blut- oder Nervenwege die Entleerung des Gallenreservoirs unter

gleichzeitiger Öffnung des Sphincters angeregt werden, die Produkte der Eiweißverdauung wie Peptone, nicht Eiweiß an und für sich, und Fette, besonders Eigelb und Olivenöl, stellten sich als die wirksamsten Gallenaustreiber dar, die zu einer schußweisen Entleerung der dunklen Blasengalle führen, während Salzsäure, die nach der Untersuchung von *Bayliss* und *Stearling* die Gallensekretion direkt humoral auf dem Blutwege anregt, vom Duodenum aus auf die Gallenexpulsion keinen Einfluß ausübt. Daß diese tatsächlich der wirksame Faktor beim Pepton-Gallenausfluß ist, konnte auch *Doyon* dadurch feststellen, daß er mit Hilfe eines Druckmessers die Bewegung der Gallenblase registrierte und dabei die Kontraktion der Muskulatur durch Pepton fand. Auch *Ellinger* sah, wie sich direkt nach intravenöser Peptoninjektion die Gallenblase kontrahierte. Die Ansicht von *Bainbridge* und *Dale*, daß die Eiweißspaltprodukte eine Schwellung der Leber und dadurch Expression der Gallenblase machen, ist somit hinfällig. Der Ausbau dieses Pepton-Gallenblasen-Entleerungsreflexes am Menschen mittels der Duodenalsonde zu einer brauchbaren klinischen Methode für Untersuchungen der Blasengalle durch *Stepp* hat diese Vorgänge in den letzten Jahren dem allgemein ärztlichen Wissen bereits bedeutend näher gebracht.

Welche nervöse Regulationen sind nun bei diesen Bewegungsvorgängen am Gallengangsystem wirksam?

Die Nerven, welche die Gallenwege und Leber versorgen, stammen auch wie bei den anderen Visceralorganen aus den beiden großen Komponenten des vegetativen Nervensystems, dem des Vagus und des Sympathicus. Die entweder direkt vom Magen aus den beiden Stämmen oder in geringerer Menge auf dem Umwege über das Ganglion coeliacum ziehenden Vagusfasern vereinigen sich mit den vom Plexus coeliacus durch die Nervi splanchnici oder direkt vom Grenzstrang dorthin gelangten Sympathicusfasern zum Plexus hepaticus, der in Form eines engmaschigen Netzes die Gallenausführungsgänge, Arteria hepatica und Pfortader umspinnt. In dieses Geflecht sind wiederum kleinste Ganglienknötchen mit Gruppen von Ganglienzellen eingelagert. Vor allem finden sich auch solche in der eigentlichen Wand der Gallengänge. *Oddi* und *Rosciano* sahen sie auch in der Gegend der Papilla Vateri. *Dogiel* fand bei genauen Untersuchungen, daß diese intramuralen Nervenapparate keine wesentlichen Unterschiede von den Ganglien der Darmgeflechte zeigen. Zugleich mit den Blutgefäßen treten nach ihm an der Gallenblase ziemlich dicke Nervenstämmchen in die Wandung ein, bilden dort in den äußeren Bindegewebsschichten ein Haupt- oder Grundgeflecht, aus dem die Fasern für die Blutgefäße, die glatte Muskulatur und die Schleimhaut hervorgehen. In den meisten Nervenbündeln bilden marklose *Remak*sche Fasern die Hauptmasse, sie stammen teils aus den in der Gallenblasenwand gelegenen Ganglienzellen, teils aus dem großen Nervenplexus. Die in den Bändern weniger häufigen markhaltigen Fasern nehmen ihren Ursprung wahrscheinlich von Spinalganglien. Auch *Aschoff* fiel es auf, daß in der Gallenblasenwand — besonders in der subepithelialen Schicht Ganglienzellen überall zerstreut vorkommen, nach ihm enthält auch die Wand des Ductus cysticus reichlich Ganglienzellen — Gruppen und Nervenfasern. Ähnlich wie wir es am Herzen am ausgeprägtesten, aber auch vom Magen,



Darm und Harnblase her kennen, existiert also auch hier in den Gallenwegen ein stark entwickeltes intramurales System von Ganglienzellen und nervösen Plexus, die wahrscheinlich auch bis zu einem gewissen Maße selbständig den Regulationsmechanismus der Bewegung, Schleimsekretion usw. der Gallenwege beherrschen können, im übrigen aber durchaus den Impulsen des großen vegetativen Nervensystems unterstellt sind.

Über den von hier ausgeübten Einfluß bestehen folgende Ansichten:

Doyon nahm an, daß die Nervi splanchnici die motorischen Nerven für das Gallengangsystem seien; er fand eine verlängerte langsame Kontraktion der Gallenblase als Resultat der Splanchnicusreizung, diese mache auch Verschluß der Choledochusmündung. Reizung des zentralen Vagusstumpfes bewirkt nach ihm Erweiterung des Sphincter der Papilla Vateri bei gleichzeitiger Kontraktion der Gallenblase. Vom peripheren Vagusstumpf aus konnte er keine deutliche Wirkung erzielen. *Bainbridge* und *Dale* dagegen fanden mit ähnlicher Methode wie *Doyon* mittels eines in die Gallenblase eingeführten, die Druckschwankungen in dieser registrierenden Gummiballons, daß der Splanchnicus eine tonische Hemmung der Gallenblase bedingt, da sich nach seiner Durchschneidung die von ihm gesehenen rhythmischen Kontraktionen derselben steigern, während seine Reizung eine Erschlaffung der Gallenblase erzeugt. *Doyons* motorischer Effekt der Sympathicusreizung sei bedingt durch äußere Gründe, mechanischen Druck auf die Gallenblase durch Leberschwellung. Immerhin macht die Reizung des Splanchnicus auch in ihren Versuchen manchmal Kontraktion der Gallenblase. Der Vagus zeigt sich bei Reizung des peripheren Endes als eigentlicher motorischer Nerv der Gallenblase, Atropin hebt diese Wirkung auf und ruft Tonussenkung der Gallenblase hervor. Reizung des zentralen Vagusstumpfes hatte abweichend von *Doyons* Untersuchungen keinen Effekt. Die intensive Drucksteigerung in der Gallenblase nach Pepton und Pilocarpin sei lediglich durch den Druck der Leberschwellung und nicht durch Kontraktion der Gallenblase bedingt.

Courtade und *Guyon* studierten durch Einführung einer Kanüle in den Ductus cysticus, durch die sie nach der ebenfalls von *Doyon* angegebenen Methode von gleichbleibendem Niveau aus physiologische Kochsalzlösung oder Öl fließen ließen, aus dem Wechsel der Abflußgeschwindigkeit die Erweiterung der Choledochusmündung unter verschiedenen Bedingungen und fanden dabei, daß durch periphere Vagusreizung eine Eröffnung des Papillensphincters stattfinde, die im Verein mit der dabei gleichzeitig hervorgerufenen Gallenblasenkontraktion das Ausströmen der Galle bewirke. Reizten sie einige oberhalb der Papilla Vateri vom Duodenum zur Gallenblase ziehende Nervenstämmchen, so konnten sie an der freigelegten Papille sehen, wie die Mündung des Choledochus sich weit öffnete und die Galle in den Darm einfloß. Es handelte sich dabei wahrscheinlich auch um Vagusästchen, die von der Pylorusgegend zu den Gallenwegen in dieser Gegend hinüberziehen. Mit ähnlicher Durchtröpfelungsmethode der Gallengänge hat am Meerschweinchen *Reach* Untersuchungen über die Beeinflussung des Sphincters des Choledochus angestellt. Sie zeigten, daß Füllung des Magens schließend, Entleerung desselben öffnend auf den Sphincter wirke, daß von der ausgedehnten Reihe der versuchten Pharmaca nur Scopolamin und Papaverin erweiternd auf den Schließmuskel wirken, daß dagegen Morphin, Pantopon, Adrenalin, erstaunlicherweise auch Atropin und Pilocarpin, deutlich verengerten. *H. H. Meyer* und *Gottlieb* geben an, daß sich auf Pilocarpin die Gallenblase kontrahiere, der Sphincter des Canalis choledochi sich schließe, um aber nach einiger Zeit ganz zu erschlaffen.

Es scheint also bei dieser Verschiedenheit der Versuchsresultate das Spiel der Muskulatur an der Gallenblase und besonders an der

Mündung des Ductus choledochus ein recht kompliziertes und durch Reizung der beiden Nervensysteme in verschiedenster Weise beeinflußbares zu sein. Und am meisten ist wohl gesichert, daß eine periphere Vagusreizung zur Gallenentleerung durch Gallenblasenkontraktion und Choledochus-Spincteröffnung führt und daß wahrscheinlich auf ähnlichem Reflexwege die Pepton- und Fettwirkung auf die Gallenwege beruhen.

Bevor von eigenen Untersuchungen berichtet wird, sei nochmals genau auf die anatomischen Grundlagen dieses Bewegungsmechanismus eingegangen, auf die Verteilung der Muskulatur in den Gallenwegen.

Der Ductus hepaticus und der unterste Teil des Ductus cysticus entbehren so gut wie ganz der Muskelfasern (*Hendrikson*, *Aschoff*, *Berg*). Im Ductus choledochus sind sie reichlicher vorhanden. Eine stärkere und kompliziertere Entwicklung derselben besteht an der Gallenblase und an ihrem Halse, dem oberen Ductus cysticus und dem Mündungsteil des Choledochus.

Berg, der durch Präparation der menschlichen Gallenblase nach *Perman*, ein besonders klares Bild ihres Aufbaues bekam, beschreibt ebenso wie *Aschoff* in seinen Untersuchungen über die normale Anatomie dieses Organs unter der Mucosa eine aus zahlreichen, an Größe etwas wechselnden, longitudinalen und zirkulär durcheinanderziehenden, netzförmig sich kreuzenden, häufig schwach bogenförmig verlaufenden Bündeln gebildete Muskelschicht, die in kontrahiertem Zustande etwa 0,5 mm dick sein kann. Im Trichterteil der Blase findet eine deutliche Zunahme der zirkulären Fasern statt, im Collumteil wird dies noch markanter. Im Halsteil erscheinen in der Tiefe vorwiegend diese ringförmigen, mehr außen die longitudinalen Fasern, alle sind hier in dem Ductus cysticus bereits mehr zwischen Bindegewebszügen der Fibrosa ausgestreut, aber immerhin in dem Gebiet der oberen Valvula Heisteri, an den von *Berg* sog. oberen 3 Collumklappen, noch sehr reichlich entwickelt. *Hendrikson*, der besonders genaue Macerationspräparate des Blasengangs und Schnitte davon untersuchte, fand auch neben Längs- und Schrägbündeln die Ringmuskelbündel hier am stärksten ausgebildet. Dicht am Gallenblasenhals beschreibt auch er beträchtliche Muskelmassen. In den *Heister*schen Falten findet er, wie bereits *Mac Alister*, auch Muskelfasern, und zwar gehen die querverlaufenden Muskeln direkt in die Falten über, wie invaginiert erscheint dadurch die Wand des Ganges, von den Längsmuskelbündeln laufen einige rechtwinklig in die Falten hinein, sie dienen also dadurch evtl. als Dilatatoren.

Aktive Verengerung und Erweiterung erscheint daher bei diesem Muskelbau sicher am oberen Ductus cysticus möglich, die starke Entwicklung in Blasenwand und Blasenhals sprechen für normalerweise schon ganz energische Bewegungsvorgänge gerade dieser Gebiete sicher im Sinne der Kontraktion bei der aktiven Blasenentleerung, ob auch der aktiven Dilatation bei der Auffüllung dieses Gallenreservoirs, lasse ich dahingestellt.

Gleichsam als Antagonist dieser Blasenmuskulatur befindet sich am Choledochusende der von *Oddi* zuerst beschriebene Schließmuskel.

Er schildert diesen Muskel als einen aus glatten Muskelfasern gebildeten Ring, der unabhängig von der Muskulatur des Darms sei und den Gallengang

von seinem Eintritt in das Duodenum an bis hart an die Mündung umgebe und sich daselbst in ein Geflecht sich überkreuzender Muskelfasern auflöse. Außerdem hat er noch längs verlaufende Fasern in diesem Ringmuskel bemerkt. Die Präparate *Oddis* wurden von Menschen und den verschiedensten Tieren: Hund, Schaf, Rind, Schwein, Katze, Pferd, Taube, Huhn gewonnen. Die Unterbrechung und Regelung des Gallenzuflusses zum Darm bezeichnet er schon als seine wahrscheinlichste Aufgabe, ebenso glaubte er, daß manche Formen von Gelbsucht durch einen Krampf dieses Muskels zu erklären sei.

Helly fand bei Nachuntersuchungen am Menschen ebenfalls den Sphincter durch Bindegewebe von Darmmuskelwand getrennt und nur durch dünne Muskelfasern mit ihr zusammenhängend. Er sieht nicht bloß Ringmuskeln, auch viele längs und schräg verlaufende, also zahlreiche in verschiedenster Richtung vielfach durcheinandergeflochtene Fasern, wie es als bezeichnend für einen Schließmuskel hingestellt werden muß. Die Ringfasern stehen dabei im Vordergrunde, mehrere deutlich erkennbare Muskelschichten sind jedoch nicht zu unterscheiden. Aufwärts am Ductus choledochus, und das erscheint wichtig aus später zu erörternden Gründen, lassen sich sogar 1—2 cm weit, vorwiegend als Längsfasern, diese dicken Muskelmassen verfolgen, mit den wenigen Muskelfasern in der Wand des oberen Gallenganges soll kein Zusammenhang bestehen. Die Längsausdehnung dieses Muskels ist also eine ganz beträchtliche. Die Längsmuskelbündel können bewirken, daß durch ihre Kontraktion eine Einziehung der Papille entsteht, die Ringfasern machen gegebenenfalls die Zusammenschnürung des Endstückes des großen Gallenganges. Auch der Ductus pancreaticus erscheint in das Wirkungsgebiet dieser Sphinctermuskulatur mit einbezogen. Er ist ebenfalls ein Stück hinauf von Muskelfasern eingeschlossen, und zwar an der gemeinsamen Mündung so, daß zwischen beiden Gängen die Muskelschicht deutlich hervortritt und beim Querschnitt in entsprechender Höhe die Muskulatur in Form einer Acht beide Gänge umschließend erscheint. An der gemeinsamen Mündung ist aus der Vereinigung beider ein gemeinsamer Schließmuskel hauptsächlich aus Ringfasern bestehend gebildet.

Von *Hendrikson* stammen noch weitere anatomische Untersuchungen über das gleiche Gebiet. Auch er gibt eine ähnliche Beschreibung für den Menschen, betont die starke Ausbildung dieses Muskels, das unmittelbare Hindurchtreten des Gallengangs durch die Außen- und Innenmuskelschicht des Darmes beim Menschen und die weitgehende Isolierung in derselben. Nur von den schwächer ausgebildeten und mehr außen verlaufenden Längsfaserzügen des Sphinctergebietes gehen auch beim Homo sapiens der größte Teil in die Muscularis mucosae der Darmwand, ein kleinerer in die beiden Muskelschichten der M. propia des Duodenum über. Kontraktion dieser Bündel würde also nicht so sehr die Papille einziehen wie das gesamte Sphinctergebiet verkürzen.

Beim Hunde und Kaninchen findet *Hendrikson* keine so weitgehende Isolierung der Choledochusschließmuskulatur von der Darmwand. Auch bei diesen Tieren findet er einen gut entwickelten Muskelring direkt am Munde des Gallengangs, der Choledochusverlauf durch die Darmwand ist schräger als beim Menschen. Die inneren Sphincterpartien werden vor allem in ihren zirkulären und schrägen Muskelschichten oft durch abgebogene, sich überkreuzende und auch kreisartig um den Gallengang geschlungene Fasern der Ring- und Längsmuskelschicht des Duodenums gebildet, die parallel dem Choledochus verlaufenden Längsmuskelfasern derselben enden auch oft in den Darmmuskelschichten. Die Isolierung dieses Schließmuskelsystems am peripheren Choledochus scheint daher bei den Tieren keine so weit fortgeschrittene zu sein, wie beim phylogenetisch weiter entwickelten Menschen.



Der Ringmuskel am eigentlichen Choledochus und in der Papilla Vateri tritt auf allen genauen Beschreibungen und Abbildungen als etwas isolierte Bildung deutlich hervor, er ist gemeinsam mit dem Ductus pancreatus beim Menschen. Weiter aufwärts schließt sich ein aus Ring-, Schräg- und Längsfasern zusammengesetztes Muskelsystem an, das beim Menschen sehr weitgehend, bei den Tieren nicht ganz in dem Maße isoliert erscheint von der Darmmuskulatur, über die eigentliche Duodenalwand hinaus reicht beim Menschen die dicke Muskulatur sogar 1—2 cm weit nach oben. Es ist also ein ganz beträchtliches Stück des unteren Choledochus, das vom Sphinctergebiet eingenommen ist.

Die Gallenblase mit ihrem Hals, der obere Ductus cysticus und das Mündungsgebiet des Ductus choledochus sind die daher mit glatter Muskulatur stark ausgestatteten Teile der biliären Gänge. Sie sind dementsprechend wohl auch die funktionell wichtigsten Gebiete.

Direkte Beobachtungen über ihre Tätigkeit fehlen bisher fast völlig in der Literatur. Es wurden nur indirekte Schlüsse aus Durchfluß-experimenten des Ductus choledochus vom Ductus cysticus aus und aus Druckmessungen mit Hilfe eines in die Gallenblase eingeführten Gummiballons gezogen. Daher wurde für diese Untersuchungen die Aufgabe gestellt, unter möglichst direkter Beobachtung des gesamten Gallenkanalsystems, besonders auch des Sphinctergebietes, neue Einsichten zu gewinnen und diese dann durch möglichst unkomplizierte Druckmessung in der Gallenblase und durch Durchfluß des *Oddi*schen Sphinctergebietes von der Mitte des Choledochus aus weiter zu analysieren.

Die Methodik war dabei im allgemeinen folgende:

Zu den Versuchen wurden verwandt: 12 Katzen, 12 Kaninchen, 8 Meerschweinchen, im ganzen 32 Tiere. Die Kaninchen und Meerschweinchen wurden in möglichst kurzer Äthernarkose, die nur bei den ersten Versuchen mit Meerschweinchen durch Injektion kleiner Urethandosen ergänzt wurden, in Rückenlage auf dem Operationstisch aufgebunden, laparotomiert, die Nervi vagi am Hals präpariert, evtl. das Ganglion coeliacum und die Nervi splanchnici von der eröffneten Bauchhöhle aus. In manchen Fällen wurde in eine Vena jugularis eine Kanüle eingebunden. Eine Fortführung der Narkose über diese vorbereitende Operation hinaus erwies sich stets als unnötig, da die Tiere bei den Experimenten nur ganz selten Schmerzäußerungen von sich gaben, nur eigentlich bei totaler Antrumkontraktion des Magens infolge intensiver Vagusreizung. Die physiologische Durchführung der Untersuchung war daher durch eine Narkose nicht gefährdet.

Die weit durch einen Längsschnitt vom Processus xiphoideus bis zur Symphyse eröffnete, nach rechts durch einen Querschnitt von ihm aus am Rippenbogen entlang, nach links von seiner Mitte aus weiter freigelegte Bauchhöhle, wurde sofort in den gesamten unteren, mittleren und linken oberen Partien abgedeckt durch zwei ziemlich dicke in körperwarme physiologische Kochsalzlösung getauchte Kompressen, die rings am Wundrande durch so angelegte Klemmen befestigt waren, daß auch keine Blutung mehr aus der Schnittwunde stattfinden konnte. Durch ein leichtes Herunterdrücken der Pars superior duodeni konnte bei dem infolge mehrstündigen Fastens vor dem Eingriff nicht überfüllten Mägen stets das Gebiet des gesamten *Oddi*schen Sphincters von außen sichtbar gemacht werden.



Oft war jede Berührung des Duodenum unnötig, und dieses interessierende Gebiet lag so frei, ebenso der Ductus choledochus, ein Teil des Ductus cysticus und die Gallenblase, da ja durch das Herabsinken des Darmes in die so künstlich erweiterte Bauchhöhle das ganze rechte obere Bauchgebiet übersichtlicher geworden war. Auch dieser Teil wurde, wenn seine Inspektion nicht notwendig war, durch dauernde Überdeckung mit körperwarmen feuchten Kompressen vor dem Austrocknen bewahrt.

Um die Abkühlung der Intestina zu verhindern, wurden dauernd in kurzen Abständen aus einer etwa 2 l physiologischer NaCl-Lösung enthaltenden Flasche, unter der eine kleine Gasflamme fortwährend auf 40° erwärmt und durch einen Thermometer im Stopfen des Behälters kontrollierbar die Flüssigkeit erhielt und die am Kopfende des Versuchstieres erhöht in einem Gestell angebracht war, von einen Assistenten durch einen von dort mittels Heberwirkung das Wasser nach dem Bauch führenden dünnen Gummischlauchs die erwärmte Flüssigkeit geleitet. Der Laborant *Lind* der Klinik hatte in sehr geschickter Weise diesen Spülapparat konstruiert. Die Tiere blieben bei dieser Versuchsanordnung oft 4—5 Stunden lang in ungeschwächtem Zustande am Leben, ihr Tod erfolgte durch Durchschneidung der Bauchaorta oder durch zu starke elektrische Reizung der Vagi, selten durch pharmakologische Vergiftung.

Bei den unruhigeren Katzen wurde ähnlich vorgegangen wie von *Klee* bei den Untersuchungen über die nervöse Bewegungsbeeinflussung des Magens. Ganz kurze Äthernarkose, Trepanation am linken Planum temporale, Decerebration nach *Sherrington*, die dabei vorgenommene Schnittführung durch den Hirnstamm schaltet das Großhirn aus und läßt das verlängerte Mark intakt, sie erspart daher die reflexhemmende Narkose. Danach Tracheotomie, künstliche *Auer-Meltzer*sche Atmung, Vaguspräparation, Laparotomie usw. wie bei den übrigen Versuchen. 1 Stunde nach der kurzen Äthernarkose waren keine Reflexstörungen durch diese mehr zu erwarten. Es wurde dann das eigentliche Experiment begonnen. Die Tiere lagen meist bei der *Auer-Meltzer*schen Atmung in Apnöe, ein zum Studium der Bewegungsvorgänge an der Gallenblase oft besonders angenehmer Vorzug des Verfahrens, weil die respiratorischen Druckschwankungen danach fehlten; der Tod erfolgte sehr selten spontan, er mußte meist künstlich nach mehreren Stunden herbeigeführt werden.

Die elektrische Reizung der Vagi, Splanchnici, des Ganglion coeliacum erfolgte nach Auflegung der freipräparierten Nerven auf *Ludwig*sche Elektroden, die faradische Reizung mit einem Induktionsapparat nach *Rumkorff* von einem Akkumulator mit 2 Volt Spannung aus. Die Einstellung des Induktionsapparates und dadurch die Stärke der angewandten faradischen Reizung wird von Fall zu Fall angegeben werden.

Die *Registrierung der Druckschwankungen in der Gallenblase* geschah durch Einführung eines 25 cm langen, dünnen, 1,5 mm im lichten Durchmesser weiten Glasrohres mit einem im stumpfen Winkel abgebogenen untersten Ende und einer kleinen olivenförmigen Erweiterung an dieser Mündung. Nach Anlegung einer Tabaksbeutelnaht mit dünner Darmnadel und Seide in der Gallenblasenkuppe wurde durch einen kleinen Schlitz dieses in wenigen Zentimeter Höhe mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllte Rohr so eingeführt, daß möglichst wenig Galle aus der Blase heraustreten und keine Luft eindringen konnte. Durch Anziehen der Tabaksbeutelnaht und nochmalige Fadenumschlingung lag das Steigrohr in der Kuppe genügend fest, durch eine weite Klammer wurde es am Rippenbogen beweglich festgehalten und durch einen Faden senkrecht oberhalb der Gallenblase an einer quer durch das Zimmer gespannten Schnur befestigt. Genügende Beweglichkeit bei den Atemexkursionen des Zwerchfells für Leber und Gallenblase



blieb so erhalten, alle Druckschwankungen durch die Atmung pflanzten sich leicht ablesbar an der Niveauschwankung im Rohr fort.

Für die *Registrierung der durch den Sphincter fließenden Flüssigkeitsmenge* wurde, ähnlich wie von *Reach* nach dem Vorgange *Doyons*, eine dünne Kanüle, aber abweichend von den Vorgängern, meist in den Ductus choledochus und nicht in den Cysticus eingebunden, um Beobachtungsfehler durch dessen Kontraktion zu vermeiden. Durch diese Kanüle floß warmgehaltene physiologische Kochsalzlösung aus einer Bürette, die nach dem Prinzip der *Mariotte*schen Flasche eingerichtet, oben durch einen Stöpsel fest abgeschlossen, nur mit Hilfe eines durch diesen Verschluß weit nach unten in die Flüssigkeit geführten Glasrohrs die Luft eintreten ließ. Die Stelle dieses Lufteintritts stellte also das eigentlich wirksame Niveau dar und der Flüssigkeitsdruck, der auf der Choledochusmündung lastete, bliebe dauernd konstant, wenn der Höhenabstand vom Tier der gleiche blieb und das Luftrohr kein Wasser enthielt.

Es wäre vielleicht erwünscht gewesen, um dieses und jenes Versuchsresultat des öfteren kontrollieren zu können, noch eine größere Anzahl von Tieren zur Verfügung zu haben. Das strandete aber an den bekannten jetzt bestehenden Beschaffungsschwierigkeiten. Immerhin konnten die für diese Beobachtung wichtig erscheinenden Resultate stets mindestens 3—4 mal untersucht werden, so daß sie genügend gesichert erschienen. Die bei Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen gemachten Erfahrungen deckten sich sehr. Da wir aus den bisherigen Untersuchungen am Magen-Darmkanal an den gleichen Tieren und besonders durch Röntgenuntersuchungen am Menschen die weitgehende Übereinstimmung der Bewegungsvorgänge dieses Gebietes bei allen kennen, so sind wir auch berechtigt, aus diesen vorläufig rein tierexperimentellen Beobachtungen über die Motilität der Gallenwege die gleichen Konsequenzen für den Menschen zu ziehen.

Bei der hier angewandten nicht ganz physiologischen Verhältnissen entsprechenden Technik waren doch trotz der geöffnet gehaltenen Bauchhöhle sehr wesentliche Zustandsänderungen an den Gallenwegen zu beobachten unter gleichzeitigem Auftreten starker Bewegungserscheinungen an Magen und Darm, die nie wesentlich von den bisherigen physiologischen Erfahrungen, auch den mit der eleganten *Katsch-Borcher*schen Bauchfenstermethode oder mit der Röntgenuntersuchung beim geschlossenen Abdomen gewonnen Resultaten abwichen, so daß selbst weitgehende Schlußfolgerungen auf die Verhältnisse in der geschlossenen menschlichen Bauchhöhle durchaus berechtigt erscheinen.

Unbeeinflußte Bewegungsvorgänge der Gallenwege.

Was sich bei der oben beschriebenen Technik dem Auge des Beobachters normalerweise an den Gallenwegen bietet, ist sehr wenig. Sie liegen meist völlig ruhig da, selbst schwache peristaltische Bewegungen werden an der Gallenblase und den großen Gängen nie sichtbar. Nur am Mündungsgebiet des Ductus choledochus ist manchmal Bewegung erkennbar. An der hinteren und rechten äußeren Wand bisweilen ein wenig nach vorn übergreifend der Pars descendens des Duodenum ist hier von hinten oben nach vorn unten ziehend diese innerhalb und kurz vor der Dünndarmwand gelegene Partie des gesamten *Oddi*schen



Schließmuskels sehr gut erkennbar, bei Kaninchen und Meerschweinchen besonders leicht, bei der Katze, wo einigemale etwas Fettgewebe und eine kleine Arterie darüber gelagert waren, nicht immer ganz so deutlich als etwas hervorragendes, meist ein wenig blasseres, sehr länglich ovales Gebiet, das in seiner oberen Hälfte in einem spitz zulaufenden Kanal dunkelgrüne Galle durchschimmern läßt. Beim erwachsenen Kaninchen beträgt seine Größe etwa 13 : 4—5 mm bei großen Rassen, der Gallenkanal darin ist in seinem Beginn 1,5—2 mm breit, bei der Katze sind die Verhältnisse ein wenig kleiner, beim Meerschweinchen beträchtlich.

Die anatomischen Verhältnisse liegen also für eine direkte Beobachtung des Duodenalteils des großen Gallengangs viel günstiger wie beim Menschen, wo dieser retroperitoneal an der Hinterwand des Duodenum, zum Teil auch vom Pankreas verborgen, erst nach ausgedehnter Präparation sichtbar wird, aber dann auch durch seine auffallend kräftige Muskelentwicklung in seiner Wand auf 2—3 cm Länge und einen deutlich sichtbaren Sphincterring in der Papilla Vateri schon makroskopisch imponiert. An diesem Sphinctergebiet ist bei längerer Beobachtung häufig bei den Tieren alle 2—3—4 Minuten einmal ganz kurze Zeit, 1—2—3 Sekunden, anhaltend, eine spontane Totalkontraktion mit intensiver Abblassung, Verschmälerung auf $^1/_3$ der Breite und geringer Verkürzung sichtbar; in solchen Momenten fühlt sich das Sphinctergebiet knorpelhart an, meist beginnt diese Zusammenziehung etwa 2 mm vor dem Duodenum im Beginn des Sphinctergebietes, so daß gleichzeitig ein energisches Hinauspressen von geringer Gallenmenge, eine schußweise Entleerung, stattfinden muß. War eine solche Bewegung bei längerer Beobachtung nicht sichtbar, so konnte sie bisweilen durch eine energische Bespühlung mit warmer physiologischer Kochsalzlösung ausgelöst werden. Andere, nur mit dem Auge feststellbare Bewegungsvorgänge sahen wir am unbeeinflußten Tiere nicht, besondere Versuche mit Fett und Pepton, die eine solche hätten auslösen können, wurden nicht gemacht.

Bei den komplizierteren Untersuchungen fiel noch zweierlei an den unbeeinflußt gebliebenen Gallenwegen auf:

1. Bei den Durchspülungsversuchen des *Oddi*schen Sphincters von der Mitte des Choledochus aus, des öfteren ausgesprochene Schwankungen in den Abflußmengenverhältnissen. Z. B. in einem Fall, wo sie am stärksten ausgesprochen waren, flossen pro Minute an Kubikzentimeter: 0,7, 0,5, *1,3*, *1,1*, 0,6, 0,8, *1,8*, 1,0, 0,8, 0,9, 0,8, *1,5*, 0,9, 1,1, *1,5*, 1,3. Hier war gleichzeitig mit den im Druck gezeichneten Stellen der Abflußsteigerung ein deutlicher Ablauf von Peristaltik im Duodenum sichtbar. Überhaupt zeichnete sich dieser Fall eines decerebrierten Kätzchens durch besonders lebhafte Allgemeinperistaltik aus und zeigte

daher wohl auch diese ganz besonders ausgesprochenen Schwankungen in der Weite des *Oddi*sphincters. Meist waren dieselben sehr viel geringer an Stärke, vorhanden waren sie angedeutet sehr oft, so daß man den Eindruck eines gewissen Rhytmus im Tonusnachlaß dieses Schließmuskels hatte und sich an ein Bild erinnert sah, ähnlich dem Eröffnungsspiel der Ureterenmündungen in der Harnblase mit seinen Schwankungen bei der Cystoskopie. Alle Untersuchungen über eine Weiterbeeinflussung des Sphincters mußten daher oft wiederholt werden, um zu sicheren Resultaten zu gelangen. Auf die Abhängigkeit dieses Momentes von der Peristaltik wird noch später eingegangen werden.

2. Der zweite auffallende Befund war der ausgesprochener, eigentlich stets vorhandener respiratorischer Druckschwankungen in der Gallenblase, sichtbar an dem in ihrer Kuppe eingeführten Steigrohr. Vorläufig sei nur kurz auf ihre Existenz hingewiesen, bei jedem Inspirium erfolgt ein kleiner Anstieg, bei jedem Exspirium entsprechend der Abfall. Lebhafte Bewegungsvorgänge stellen sich also an den unbeeinflußten Gallenwegen nicht dar.

Mit welcher *Intensität* aber unter irgendwelchen Einflüssen überhaupt *Motilitätsänderungen* an den Gallenwegen einsetzen können, zeigte ganz im Gegensatz zu dem bisher Beschriebenen schon bei den orientierenden Vorversuchen sehr instruktiv eine Beobachtung:

Experiment Nr. 1. Bei einem Meerschweinchen war durch Rippenresektion und Zwerchfelldurchschneidung rechts die Leber nach oben verlagert in den rechtsseitigen Pneumothorax, so daß die gesamten Gallenwege in ausgezeichneter Weise übersichtlich waren. 1 Stunde nach der Operation Durchschneidung der Vagusfasern in der Mitte der kleinen Kurvatur des Magens. Sofort setzt eine ganz hochgradige Peristaltik des gesamten Pylorusteils des Magens und des Duodenums ein. An den Gallenwegen sind gleichzeitig starke Bewegungsvorgänge zu beobachten: Die Gallenblase vor der Durchschneidung prall gefüllt mit stark gedehnter, durchsichtiger Wand, etwa kleinhaselnußgroß, 1,5 : 1 : 0,8 cm groß, wird sofort kleiner, am Ductus cysticus ist einmal kurze Zeit lang, schnell abwärtslaufend, eine doppelte peristaltische Einziehung und dazwischen eine Bauchung sichtbar, in der Mitte des Ductus choledochus setzen ebenfalls wenige schnell abwärtslaufende peristaltische Wellen ein, die sich im untersten Drittel des Ganges kurz vor seinem Eintritt in das Duodenum und deutlich sichtbar durch dessen Wand hindurch, in dieser in einem längsovalen etwas erhabenen, ca. 6 : 3 mm großen Gebiete mit durchscheinender, dunkelgrüner Galle in der Mitte, zu einem dauernden lebhaften peristaltischen Spiel steigern. Abwechselnde Erweiterung in den oberen 3 mm dieser mit gleichzeitiger Verengerung der unteren 3 mm wechseln schnell ab mit dem umgekehrten Bilde, dazu kommen totale Verengerung auf 1 mm Breite mit tiefer Abblassung von 1—3 Sekunden Dauer, die eine totale Konstriktion in etwa 6 mm Länge des gesamten Sphinctergebiets des Choledochus anzeigen und zum Vergleich mit der gleichzeitig starken Muskeltätigkeit am Magen infolge der großen Ähnlichkeit herausfordern. Oft verlaufen diese totalen Zusammenziehungen gleichzeitig mit abwärtseilenden tiefen duodenalen Peristaltikwellen. Da sich das Duodenum dabei oft nach unten verkürzt, erhält man häufig den Eindruck, wie wenn durch diese intensivere Peristaltik der untere Choledochus



jedesmal ausgemolken würde. Die Gallenblase, die vorher eine Stunde lang ihre Größe unverändert beibehalten hatte, wird innerhalb 6 Minuten bei dieser lebhaften Peristaltik am unteren Choledochus sehr klein, erbsengroß, 6 : 5 : 4 mm, weiß und undurchsichtig in ihrer Wand. Nach ungefähr 10 Minuten hört diese so gesteigerte Muskeltätigkeit etwas auf. Die Gallenblase wird durch eine feine Nadel durch die Leber hindurch mit physiologischer NaCl-Lösung aufgefüllt, diese fließt zum Teil schnell wieder durch den Choledochus ab, dann wird durch eine Elektrode die untere Choledochuspartie faradisch mittelstark gereizt: dort sofort engster dauernder Kontraktionszustand, auf etwa $^1/_4$ der normalen Weite mit tiefster Abblassung, die darüber befindlichen $^2/_3$ des Choledochus werden in wenigen Minuten fast auf das Doppelte erweitert, sie treten prall gefüllt mit dunkelgrüner Galle stärker hervor, so daß das ganze Choledochusgebiet wie ein menschlicher Uterus mit großem Korpus und enger Cervix aussieht. Die Gallenblase entleert sich nicht weiter. Nach Aufhören des Elektrisierens wieder langsame Rückkehr zu normalen Verhältnissen.

Wesentlich bleibt zu dieser Beobachtung: Die Stärke der Bewegungsvorgänge überhaupt, die schnelle Entleerungskontraktion der Gallenblase unter einem gleichzeitigen Peristaltikspiel im ganzen Gebiet des *Oddis*schen Choledochussphincters, synchroner Verlauf vieler Totalkontraktionen hier mit der Duodenalperistaltik; bei elektrischer Reizung dieses Sphincters: Totalspasmus desselben und Stauungserweiterung der oberhalb befindlichen Choledochuspartien und aufhören der Gallenblasenentleerung. Daß die Vagusdurchschneidung solche Bewegungserscheinung auslösen kann, wurde von *Lichtenbelt* bereits am Magen gesehen. Auf ihren Entstehungsmechanismus sei hier nicht eingegangen, nur zur Demonstration der Stärke der an den Gallenwegen *möglichen Bewegung diene* dieses Experiment.

Bewegungsvorgänge an den großen Gallenwegen bei Vagusreizung.

Reizt man die Vagusstämme undurchschnitten am Hals, der Sympathicus wurde dabei nicht abpräpariert, denn nach den *Klee*schen Befunden bleiben beim Faradisieren vor und nach dieser Abtrennung die gleichen Bewegungserscheinungen am Magen und daher wohl auch an den Gallenwegen, oder dem durchschnittenen peripheren Vagusstumpf, oder verwendet man die pharmakologische Vagusreizung durch Pilocarpin, so ist das sich bietende Bild der Motilitätsphänomene an den Gallenwegen im gesamten das einer Steigerung, aber je nach der Stärke des angewandten Reizes ein sehr verschiedenes.

Zur Demonstration der Wirkung einer *leichten elektrischen Vagusreizung* sei über ein Experiment berichtet an einem ausgewachsenen weißbunten Meerschweinchen.

Experiment Nr. 2. 30 Minuten nach vorbereitender Operation Reizung beider Vagi mit schwachem faradischem Strom (Metallkern heraus, Außenspule über Innenspule am Induktionsapparat, an der Zungenspitze nur als schwacher Strom fühlbar) 3 Minuten lang in kurzen Absätzen: Sofortiges Einsetzen lebhafter Be-



wegung an dem gut von außen auch innerhalb der Duodenalwand erkennbaren Choledochussphinctergebiet in etwa 6 mm Länge mit 1—2 Sekunden anhaltenden Totalkontraktionen und Abblassung desselben und dazwischen starker Erweiterung, besonders der oberen Partien dieser Portio duodenalis choledochi, die darüber befindlichen 1,4 mm des Choledochus erscheinen ein wenig weiter, am Gallenblasenhals tritt 5 mm oberhalb der Cysticusmündung in den Choledochus eine deutliche ringförmige Kontraktion auf, die vorher etwa kleinhaselnußgroße Gallenblase wird schnell kleiner, 2 Minuten nach Beendigung der elektrischen Reizung ist sie bereits kleinbohnengroß. Mäßige Steigerung der Magen- und Darmperistaltik.

15 Minuten später werden die Halsvagi durchschnitten, danach elektrische Reizung der peripheren Vagusstümpfe mit gleicher Stromstärke. An den Gallenwegen tritt nach wenigen Sekunden eine Totalkontraktion mit tiefer Abblassung des unteren Drittels des Choledochus auf, dicht vor dem Duodenum beginnend und durch die ganze Wand hindurch als 1 mm breiter, etwas hervortretender weißer Wulst imponierend; der Ductus choledochus oberhalb desselben erscheint deutlich weiter, die vorher durch physiologische NaCl-Lösung wieder aufgefüllte Gallenblase bleibt gleichgroß, an ihrem Halse ist die taillenartige Einziehung wieder sichtbar. 40 Sekunden lang bleibt so dieser Zustand, dann tritt ein kurz dauernder Schwund des Spasmus der Portio duodenalis auf, dieser bleibt noch für 10 Sekunden nach Beendigung der Reizung, um dann einer lebhaften Peristaltik dieses Gebietes mit nachfolgender Gallenblasenentleerung Platz zu machen. Am Magen, besonders im Antrumgebiet, hochgradige Kontraktion während der elektrischen Reizung, nach ihr intensive Peristaltik am Magen und am sichtbaren Darm.

Ergänzt sei diese Beobachtung durch einen Auszug aus dem Protokoll eines anderen Experiments.

Experiment Nr. 3. Kaninchen, grauweiß, erwachsen, 5h 15′ vorbereitende Operation beendigt. Gallenwege liegen gut frei, sie sind beim Kaninchen nicht so übersichtlich wie beim Meerschweinchen. Der Ductus choledochus ist in seinem oberen Teil so stark von seinem Ligamentum hepatoduodenale überzogen, daß nur die unteren $^2/_3$ des freien Ganges gut übersichtbar sind und ebenso seine Portio duodenalis. Diese imponiert als eine 13 mm lange, 4—5 mm breite, ovale, ein wenig blasse und gegen die Umgebung prominente Partie an der hinteren und rechten Außenwand des mittleren Duodenum, die in der Mitte einen am Beginn bis 2 mm breiten, dann spitz zulaufenden, keilförmigen Kanal dunkelgrüner Galle durchschimmern läßt. Selbst angedeutete peristaltische Kontraktionen sind am ungereizten Organ nur selten zu sehen, nach Überspülung mit warmer physiologischer NaCl-Lösung kommt es manchmal zu einer 1—2 Sekunden lang anhaltenden Totalkontraktion dieses ganzen Abschnitts, manchmal beobachtet man auch bei gut durchwärmtem Bauch spontan alle 2—3 Minuten einmal eine solche Zusammenziehung auf 1,5—2 mm Breite und Verkürzung auf 11 mm, mit tiefer Abblassung für 1—3 Sekunden.

Reizung der intakten Vagi am Hals mit mittelstarkem Strom (Außenspule über Innenspule, Metallkern 4 cm hineingeschoben) löst jedesmal zusammen mit dem Einsetzen sehr tiefer und energischer Magenperistaltik am Choledochus verschiedenes aus. 1. Meist zuerst an der Grenze vom oberen zum mittleren Drittel des Choledochus eine einzelne, oft tief und scharf einschneidende energische, mit Abblassung einhergehende, schnell ablaufende peristaltische Einziehung. Diese eilt bis zum Duodenum und geht dann hier über in 2. eine deutliche Totalkontraktion des in und dicht vor dem Duodenum gelegenen Mündungsteils des Ductus choledochus. Dieser Teil blieb bei weiter fortdauernder Reizung, besonders, wenn sie nur kurz unterbrochen wurde, bis zu 2 Minuten im ganzen eng kontrahiert,



sie wölbte sich an der Darmwand deutlich tiefblaß, enger geworden, stark hervor, rückwärts reichte die Kontraktion 1—2 mm am Choledochus über die Duodenalwand hinauf, das ganze Sphinctergebiet war dabei etwas verkürzt, so daß es im ganzen in einen 11 mm langen und 2 mm breiten, derb sich anfühlenden Totalspasmus geschlossen erschien. Am Ende der Versuche erwies die Eröffnung des Duodenum, daß auch gleichzeitig der Papillenmund von innen betrachtet total verengt war. 3. Der obere Teil des Ductus choledochus wurde dann allmählich deutlich erweitert, er erschien bisweilen $1^1/_2$—2 mal so breit wie unter normalen Verhältnissen. 4. An der Gallenblase schien unter gleicher Vagusreizung das spitze Collumgebiet zum Ductus cysticus hin ein wenig abgeblaßt und enger geworden zu sein, aber wegen der nicht guten Übersichtlichkeit dieses Teils beim Kaninchen ist auch trotz wiederholter Beobachtung kein einwandfreies Resultat derselben zu erzielen gewesen. Grobe Veränderung der Größe erfolgt nicht, sicher keine Verkleinerung der Gallenblase. 5. Stets nach dem Aufhören der elektrischen Reizung erfolgt nachträglich oft noch eine schnell ablaufende Welle in dem sichtbaren Teil des Ductus choledochus, meist gefolgt wieder von einer längeren Totalkontraktion des Portio duodenalis-Gebietes. 6. Enges Zusammengehen von Kontraktion der Gallenwege und Kontraktion des Duodenum wie beim Meerschweinchen waren nicht zu beobachten.

Der äußere Effekt der verschieden starken, am intakten oder am peripheren Vagus angreifenden Reizung ist also ein sehr verschiedener. Gemeinsam ist allen eine ausgesprochene *Motilitätssteigerung an den Gallenwegen.* Es wurden dabei beobachtet ähnliche Bilder wie nach jener Vagusdurchschneidung an der kleinen Kurvatur (Exp. Nr. 1), der Wegfall der hemmenden im Vagus verlaufenden Impulse auf die nervösen Plexus des Organs ruft manchmal wohl einen ähnlichen Effekt hervor. An einzelnen Symptomen sahen wir: Eine schnell ablaufende peristaltische Welle über dem Choledochus am Anfang und Ende der Reizung als nicht so wichtiges einleitendes und abschließendes Phänomen, dann bei schwacher E. R. im Exp. 2, Gallenblasenkontraktion, geringe Erweiterung des Choledochus, und lebhaftes Peristaltikspiel an der Choledochusmündung. Und schon jetzt kann als ein sehr wichtiges Ergebnis dieser Beobachtung festgehalten werden, daß mit der Bezeichnung „*Sphincter*" die ganze Aufgabe dieser peripheren Choledochuspartie dicht vor und in der Duodenalwand, nicht genügend charakterisiert erscheint, es ist keineswegs ein bloßer Schließmuskel, sondern ein *ganzes Muskelgebiet, das als Hinausbeförderer der Galle in einer komplizierten peristaltischen Arbeit nach Art eines Saug- und Ausspritzmechanismus mit zuerst erfolgender hinterer Erweiterung und vorderem Schluß und nachfolgender hinterer Kontraktion und vorderer Öffnung zu arbeiten scheint.* Am ehesten kann diese Funktion verglichen werden bei der äußeren Betrachtung mit der des Canalis egestorius am Magen, wo auch durch eine ähnlich wirksame Antrumperistaltik der Mageninhalt durch den Pylorus in das Duodenum gespritzt wird. Dazu kommt aber zeitweise eine stärkere Durchlässigkeit der Portio duodenalis choledochi wohl infolge Erweiterung mit kurzen Totalkontraktionen



derselben, so daß dann eine in jeder Richtung der Erweiterung und Verengerung gesteigerte Schließmuskeltätigkeit besteht. Zusammen mit dieser vermehrten peristaltischen Funktion am Choledochusausgang wirkt anscheinend die aktive Kontraktion der Gallenblase bei leichter Vagusreizung mit hinausbefördernd, diese aktive Tätigkeit der Gallenblase zeigt sich auch in der Bildung eines Kontraktionsringes in ihrem Halsteil, ihr Resultat scheint auch die mäßige, vielleicht nicht bloß passive Erweiterung des mittleren und oberene Choledochus durch stärkere Gallenfüllung zu sein.

Bei der Reizung des durchschnittenen peripheren Vagus, mit schwachem Strom oder des intakten mit mittelstarken, wird das Bild der Motilitätssteigerung an den Gallenwegen zu einem völlig anderen. Die Verkleinerung der Gallenblase bleibt aus, das ganze Gebiet des *Oddi*-sphincter, vorher in so lebhafter Peristaltik, zeigt in Steigerung der Muskelaktion Neigung zu über eine halbe Minute langen andauernden Totalspasmen mit Verkürzung und hochgradiger Verengung, der Ductus choledochus erscheint dann weiter und gefüllter wie vordem. Die umschriebene Steigerung der Muskelaktion am Choledochusausgang ist hierfür vielleicht das auslösende Moment. Aber vor weiterem Eingehen auf die Gründe dieses Geschehens sei durch experimentelle Untersuchung eine möglichst genaue Analyse der einzelnen dabei wirksamen Faktoren versucht. Zu diesem Zwecke wurde, um zuerst über die Zustandsänderungen in der Gallenblase genaueres zu erfahren, das oben beschriebene Steigrohr in deren Kuppe eingepflanzt.

Experiment Nr. 4. Erwachsenes Kaninchen. $5^h\,10'$ Operation beginnend, $6^h\,10'$ Steigrohr eingepflanzt, Gallenniveau in ihm 4 cm, respiratorische Schwankung dauernd um 2—3 mm bei jedem Inspirium ansteigend. $6^h\,15'$ Vagusreizung am Halse, 3 Minuten lang mit kurzen Pausen, mittelstarker Strom, Innenkern bis 3 mm hineingeschoben, Außenspule über Innenspule. Sofortiger Anstieg im Gallensteigrohr auf 5,5, nach 1 Minute auf 7,5 cm. Gleichzeitig starke Totalkontraktion der Portio duodenalis choledochi 20 Sekunden anhaltend, dann Erweiterung des Sphinctergebietes, mit anscheinender Durchlässigkeit für die Galle, dann wieder Totalspasmus für 5—6 Sekunden, gefolgt von Erweiterung, bisweilen ist nur die obere Partie des Mündungsgebietes eng kontrahiert, Ductus choledochus oben erweitert. Nach 3 Minuten Aufhören des Elektrisierens, sofortiger Abfall des Gallensteigrohrniveaus auf 4,5, nach 1 Minute auf 3,5 cm, also unter die Ausgangsgrößen. Portiogebiet des Choledochus zu gleicher Zeit viel weiter, lebhafte Peristaltik und anscheinend dabei gesteigerter Abfluß, keine Totalspasmen desselben mehr vorhanden. Elektrische Reizung des intakten Vagus mit solchen mittelstarken Strömen ergab jedesmal bei 3 Versuchen prompt Tonusanstieg der Gallenblase. Von 10,5 auf 12,5 cm; beim 2. von 13 auf 15—16 cm, Abfall nachher unter den Ausgangswert. Beim 3. erfolgte Anstieg von 5,5 auf 7,5 cm während 3 Minuten lang andauernder Reizung, dann Abfall auf 4,5 cm. Bei allen Versuchen waren starke spastische Phänomene der Portio duodenalis choledochi vorhanden, zum Teil Totalspasmen von 30 Sekunden Dauer.

Beim nächsten Experiment bestand die gleiche Versuchsanordnung,



aber Decerebration an Katze und $1^1/_2$ Stunde nach vorbereitender Operation Vagusdurchschneidung am Halse.

Experiment Nr. 5. 1. Elektrische Reizung der peripheren Vagi, mittelstarker Strom (Außenspule über Innenspule, Innenkern bis 4 cm hineingeschoben). Vorher Höhe im Gallensteigrohr 3—3,5 cm respiratorische Schwankungen. In Apnöe Reizung des peripheren Vagusstumpfes je 1 Minute lang bei 3 maliger Wiederholung mit großen Pausen dazwischen zeigt stets allmählichen Anstieg von 3,5 bis 5 oder 4—6 cm und nach der Reizung wieder allmähliches Absinken und gleichzeitig oft Totalkontraktion des ganzen Sphinctergebietes für 30—60 Sekunden.

2. Elektrische Reizung des zentralen Vagusstumpfes: Vorher ist die Atmung wiedergekehrt infolge geringerer Sauerstoffzufuhr. Starke Vertiefung und Verlangsamung der Atmung, bei jedem Inspirium Anstiege im Gallensteigrohr um 3 cm bis auf 7 cm Höhe, dann sofortiger Abfall auf 4 cm beim Expirium. Im übrigen sind keine Bewegungserscheinungen an den Gallenwegen zu beobachten.

Die *Reizung* des *peripheren Vagus* hat den *gleichen* Effekt auf den Gallenblasentonus wie die des *intakten*, der spastische Zustand des Portio duodenalis-Gebietes erscheint dabei meist ausgesprochener wie bei Reizung des intakten Vagus mit gleicher Stromstärke wie auch beim Experiment 2, die gleiche Erfahrung wurde bei 2 Kontrollexperimenten gemacht.

Die Reizung des *zentralen Vagus übt keinen direkten Effekt* auf die Motilität der Gallenwege aus, nur die Bedeutung des Inspiriums für die Druckschwankungen in der Gallenblase und an den Gallenwegen demonstriert das Experiment. Bei 4 Kontrolluntersuchungen wurde die gleiche Effektlosigkeit der zentralen Vagusreizung für die Motilität der Gallenwege selbst beobachtet.

Mittelstarke *elektrische Reizung des intakten Vagus* macht also nach Druckanstieg in der Gallenblase mit gleichzeitiger kurzdauernder Sphinctertotalkontraktion und später oft wiederkehrenden Partialkontraktionen besonders in dessen oberen Gebiet. Nach Aufhören des Elektrisierens sofortiger Abfall auf den Ausgangswert und geringes Sinken unter denselben 2 mal bei der Eröffnung des Sphinctergebietes als Spätfolge der Reizung. Periphere Vagusreizung macht ausgesprochen den gleichen Effekt, Ursache dieses Vorgangs ist wohl stets die Gallenblasenmuskelkontraktion. Die Atmung selbst übt auf ihn keinen Einfluß aus, das zeigen die im Apnöe angestellten Experimente. Zentrale Vagusreizung verstärkt nur die an und für sich stets vorhandenen respiratorischen Schwankungen infolge der Vertiefung der Atmung.

Da besonders nach der bisherigen Versuchsreihe der Stärkegrad des angewandten Reizes auf den Effekt ausschlaggebend zu sein schien, wurde versucht, durch pharmakologische Vagusreizung durch Pilocarpin wegen der großen Exaktheit dieser Dosierungsmethode weiter in der Klärung dieses Problems zu kommen.



Experiment Nr. 5. Schwarzweißes, erwachsenes Kaninchen, 5^h 30′ Operation mit Einbindung von Gallenblasen-Steigrohr. 6^h 30′ Gallensteigrohrniveau 2,5 cm, respiratorische Schwankungen 0,2 cm, Gallenblase groß, 20 mm zu 5,5 mm, prall gefüllt, Ductus choledochus lang bis zum Duodenum 30 mm, breit 2—2,5 mm, Portio duodenalis-Gebiet des Choledochus 1,4 cm lang, 5 mm breit (cf. Abb. 1).

6^h 36′ 0,5 cg Pilocarpin intravenös. Sofortige lebhafte Magen- und Darmperistaltik und eine etwa 8 Sekunden dauernde Totalkontraktion des Sphinctergebietes mit einer Verschmälerung auf 2 mm und Verkürzung auf 12 mm. Gallensteigrohr unverändert.

6^h 40′ dauernd deutlich gesteigerte Peristaltik in dem Ausgangsgebiet des Ductus choledochus mit zeitweise auftretenden 1—2 Sekunden anhaltenden Totalkontraktionen in den obersten 4 mm der Portio duodenalis des Choledochus. Das meist sehr gut durchgängige Gebiet ist im übrigen in der oberen Hälfte mit deutlich sichtbarer Galle gefüllt. Der Ductus choledochus ist oberhalb des Duodenum im ganzen etwas breiter, bis zu 4 mm, die Gallenblase erscheint im ganzen etwas blasser, ein wenig verkleinert, schmaler, 6 mm breit. Das Niveau des Steigrohrs ist allmählich deutlich abgefallen auf 2 cm.

6^h 50′: Die Gallenblase erscheint noch schmaler, blasser, eng kontrahiert, 5 mm im ganzen breit, im Halsteil erscheint sie zweimal taillenartig eingezogen (cf. Abb. 2). Das Niveau im Steigrohr ist weiter abgesunken auf 1,5 cm. Am Ductus cysticus nichts wesentliches erkennbar. An der Portio duodenalis des Choledochus weiter meist gut durchgängiges Lumen, in der oberen Hälfte mit 2 mm breit durchschimmernder Gallenfüllung, dazwischen 2—3 mal in der Minute Totalkontraktion, wenige Sekunden anhaltend, mit Verschmälerung auf 3 mm und Verkürzung auf 13 mm. Diese Kontraktionen laufen bisweilen parallel der Duodenalperistaltik, meist sind sie völlig unabhängig von ihr. Der Ductus choledochus ist in der oberen und mittleren Hälfte weiter wie vorher, etwa 4—4,5 mm. Während der ganzen Zeit lebhafte Magen- und Darmperistaltik.

7^h 5′: Pilocarpin 1 cg intravenös. Danach starke Allgemeinreaktion, Speichelfluß, Stuhlabgang, sehr intensive Magen- und Darmperistaltik mit zeitweilig totalen Antrumkontraktionen.

7^h 10′: An den Gallenwegen fällt sofort nach der Injektion eine viel intensivere Muskelaktion am Portio duodenalis-Gebiet des Ductus choledochus auf. Dieses Gebiet erscheint im ganzen etwas verengt, dauernd auf 3,5—4 mm Breite gegen 5 mm früher, bisweilen für Sekunden total kontrahiert mit Verkürzung auf 10 mm und Verschmälerung auf 2 mm und totaler Abblassung. Meist sehr lebhaftes Muskelspiel mit interessantem Wechsel von Abblassung und Verschmälerung oder Erweiterung und Durchschimmern von Galle in den oberen 6 mm dieses Sphinctergebietes. In den peripheren 8 mm bleibt dieser Choledochusausgang lange Zeit gleichmäßig blasser und enger, manchmal spastisch gekrampft, zwischen beiden Teilen bisweilen eine leichte taillenartige Einschnürung, die besonders bei starker Füllung der oberen Teile deutlich sichtbar wird (cf. Abb. 3, 4 und 4a). Die übrigen Partien des Ductus choledochus erscheinen noch stärker gefüllt als vordem, als praller, grünlich schimmernder Wulst springt er streckenweise 4,5 bis 5,5 mm breit, 2—3 mm weit vor. Die Gallenblase ist wieder größer, stärker gefüllt, 7,5 mm breit, Anstieg im Steigrohr auf 2,5 cm.

7^h 20′: Ähnliches Bild wie vorher, Gallenblase jetzt deutlich praller gefüllt, wie vordem, 8 mm breit, Steigrohrniveau weiter angestiegen auf 3,3 cm. Das Gebiet des Sphincters des Choledochus erscheint immer blasser wie die Umgebung, man hat von außen nie den Eindruck, daß durch seine periphere Hälfte noch Galle hindurchtritt.

7^h 25′: Wie vordem, Gallenanstieg im Rohr auf 3.8 cm.



7h 30′: Weniger spastische Erscheinung am Choledochussphincter, sein peripheres Gebiet erscheint nicht mehr so eng, geringes Absinken im Gallensteigrohr auf 3,5 cm. Allgemeines Nachlassen der Peristaltiksteigerung.

Ein in gleicher Weise angelegtes *Kontrollexperiment* ergab dieselben Ergebnisse in Muskeltätigkeit: Lebhafte Peristaltik in Choledochusmündung nach 0,5 cg Pilocarpin, Neigung zu Spasmen und Abflußhemmung nach 1 cg und Größenverschiebung in den Gallenwegen. Die Höhe des Niveaus im Gallensteigrohr fiel hier ab, nach 0,5 cg Pilocarpin von 5,7 cm allmählich auf 4,5 cm, nach 10 Minuten auf 3,6 cm, nach 25 Minuten auf 2,2 cm, also noch eklatanter wie beim ersten Experiment, nach 1 cg stieg sie dann prompt an, nach 7 Minuten nach der letzten Maßangabe bis wieder auf 4 cm, blieb lange so hoch, um nach 20 Minuten auf 3,5 cm wieder abzusinken.

Eine andere Kontrolle ergab nach 1 cg Pilocarpin intravenös Steigrohrniveauabfall in $^1/_2$ Minute sofort nach der Injektion von 6,5 cm auf 5 cm, dann Anstieg auf 7,5 cm, in 3 Minuten bis 9,5 cm, 10 Minuten so anhaltend, mit intensiver Peristaltiksteigerung, mit Spasmen an Choledochusmündung, nach 20 Minuten Abfall auf 7 cm, also in Einleitung und Ausgang der starken Wirkung mit Hemmung des Abflusses, ähnlich wie bei schwacher Reizung vermehrten Gallenabfluß.

Als vorläufiges Resultat erscheint nunmehr klarer: *Leichte Vagusreizung* macht Kontraktion und Verkleinerung der Gallenblase, anscheinend Erweiterung der Portio duodenalis mit sehr deutlicher, lebhafter Peristaltik derselben, im mittleren und oberen Choledochus Erweiterung, schnellen Abfluß der Galle aus der Gallenblase, auch wohl infolge einer gleichzeitigen Erweiterung des Ductus cysticus, und daher Niveauabfall im Steigrohr.

Starke Vagusreizung macht Dauerkontraktion des Sphinctergebiets des Choledochus im ganzen mit häufigen partiellen vorderen oder hinteren oder totalen Sphincterspasmen, dadurch Abflußhemmung der Galle, starke Erweiterung des oberen Choledochus mit praller Gallenfüllung, langsame Vergrößerung der Gallenblase, Niveauanstieg im Steigrohr der Gallenblase infolge stärkerer Füllung und erhöhtem Tonus.

Durchflußexperimente durch den mittleren und unteren Choledochus müßten den Schlußbeweis für diese Annahme einer Abflußerleichterung durch Erweiterung bei leichter Vagusreizung und Abflußhemmung durch Verengerung des ganzen Sphinctergebiets bei starker Vagusreizung erbringen.

Experiment Nr. 7. Erwachsene, schwarzweiße Katze, decerebriert, 1 Stunde vor Beginn des Experiments; Gallensteigrohr eingeführt, dünne Kanüle in Mitte des Ductus choledochus eingebunden, unter sorgfältiger Schonung von Nerven und Gefäßen, 7 mm vom Duodenum entfernt. Bei 15 cm Höhendifferenz zwischen Luftzutritt in *Mariotte*sche Flasche und Kanülenmündung fließen ab von

7h 30–40′: 0,3, 0,4, 0,4, 0,3, 0,2, 0,3, 0,4, 0,2, 0,3, 0,2 ccm, die Portio duodenalis choledochi ist dabei in ihrem ganzen Gebiet erweitert, sie erscheint in der Darmwand als 6 mm breite prallgefüllte Vorwölbung. Zu gleicher Zeit stets das gleiche Niveau im Gallensteigrohr von 6 cm Höhe.

7h 40′: Pilocarpin 0,01 g intravenös.

7h 42′: Sehr lebhafte Peristaltik an Magen und Darm. Anstieg im Gallensteig-



rohr von 6 auf 7 cm, gleichzeitig eine starke Totalkontraktion des Duodenalteils des Choledochus auf 10 mm Länge und 2 mm Breite, mit tiefer Abblassung und geringerer Vorwölbung dieser Portio zuerst 30 Sekunden dauernd, dann oft sich wiederholend für 15—20 Sekunden, auch in der Zwischenzeit erscheint dieses Choledochusgebiet verengt.

7h 40—46′: Fließen im ganzen ab aus der *Mariotte*schen Flasche: 0,15 ccm, also hochgradige Abflußhemmung durch den Sphincterspasmus.

7h 47—52′: 0,2, 0,3, 0,4, 0,4, 0,3, 0,2 ccm in der Minute, also ungefähr Rückkehr zu den früheren Verhältnissen an Choledochusmündung, Gallenblasen-Steigrohrniveau bleibt 7 cm.

7h 53—55′: 0,5, 0,7, 0,9 ccm, also anscheinend Erweiterung des Sphincter *Oddi*.

7h 56′: Plötzlich wieder Totalkontraktion des vorher wieder auf 6 mm Breite erweiterten Sphinctergebietes mit totaler Abflußhemmung für 1 Minute. Danach

7h 57′: 0,9 usw. mit größeren Abflußmengen. Kontraktionen des Sphincters sind nicht mehr sichtbar, Absinken im Steigrohr allmählich bis 6,2 cm bis 8h. Kontraktion der Gallenblase, also Ursache des vorherigen Anstiegs und nicht zum größeren Teil Leber-Gallensekretion.

Das Parallelgehen von Druckanstieg in der Gallenblase und *Dauerkontraktion des ganzen Sphinctergebietes mit fast absoluter Durchflußhemmung für 6 Minuten*, geht sehr schön aus diesem Experiment hervor, nach Abklingen der ersten Reizung bleibt eine gewisse Erweiterung des Choledochus infolge Abklingens der starken pharmakologischen Wirkung anscheinend bestehen, Erfolg der schwachen Reizung!? Deutlicher geht dies aus den *elektrischen Vagusreizungen* hervor.

Experiment Nr. 8. Katze, erwachsen, 4h 15′ Beginn der Operation: Äthernarkose, Decerebration, Tracheotomie, *Auer-Meltzer*sche Sauerstoffinsufflation, Steigrohr im Gallenblasenfundus, Kanüle unter sorgfältiger Schonung der Nervenstämmchen in den Ductus choledochus eingebunden. Das Gebiet des unteren mit Wasser gefüllten Choledochus ist 3 mm breit, das Sphinctergebiet 11 : 5 mm groß, Gallenblase groß, prall, Druck im Steigrohr 1,7 cm.

5h 30′: Auflagerung der intakten Vagi auf Elektrode, pharadischer Strom ganz schwach eingestellt, im Induktionsapparat Innenkern heraus, Außenspule auf Schlitten bis auf 7 cm weit herausgezogen.

5h 37′: Vorher Durchfluß pro Minute 0,9, 0,9, 0,5, 0,7, 0,9, 0,8, 0,7 ccm.

5h 38′: Elektrische Reizung 1 Minute lang. Durchfluß *1,0*, Steigrohrniveau bleibt gleich, am Sphincter nichts feststellbar von außen.

5h 39—41′: Durchfluß 1,0, 0,9, 1,1 ccm.

5h 42′: Elektrische Reizung, gleich schwacher Strom: *1,7* ccm, an Sphincter und Gallensteigrohr keine Veränderung.

5h 43′: 1,6 ccm.

5h 44—47′: 1,1, 0,7, 0,9, 1,0 ccm.

5h 48′: Gleich schwache elektrische Reizung: *1,2* ccm.

5h 49—53′: 0,9, 0,6, 0,9, 1,0, 0,9 ccm. Höhe im Steigrohr bleibt dauernd die gleiche 1,7 cm, nichts Wesentliches an Choledochusmündung sichtbar.

5h 54′: Elektrische Reizung etwas stärker, aber noch schwach, Außenspule völlig über Innenspule, kein Metallkern im Inductorium; es fließen ab: *2,5* ccm, an Gallenwegen keine Veränderung, geringe Peristaltik in der Pylorusgegend des Magens.

5h 55—58′: 2,0, 2,1, 1,8, 2,0 ccm, also anscheinend erleichterter Abfluß.

5h 59′: Gleiche elektrische Reizung: *3,0*.

6h — 6h 4′: 0,9, 1,7, 1,5, 1,0, 1,1 ccm. Gallensteigrohr gleiches Niveau, am Sphincter nichts Wesentliches.

6h 5′: Mittelstarke elektrische Reizung, Innenkern bis 3 cm hineingeschoben, *Durchfluß: 1,0, aber nur in der ersten Hälfte der Minute, daher da beschleunigt; dann völlig stagnierend, gleichzeitig Kontraktion des gesamten Sphincter choledochi-Gebiets* auf 9 mm Länge und 4 mm Breite, mit Abblassung kein Niveauunterschied im Gallensteigrohr, lebhafte Magen-Darmperistaltik.

6h — 6h 10′: 0,3, 0,4, 0,3, 0,3, 0,3 ccm, also Durchfluß gegen früher stark gehemmt. Exitus 6h 12′.

Kontrollen ergeben das Gleiche.

Experiment Nr. 7a. Katze, gleiche Bedingungen des Versuches, zuerst schwache elektrische Reizung der Vagi, Außenspule auf 5 cm herausgezogen, Innenkern heraus.

1. E. R. mit geringem Strom, jedesmal für 1 Minute an intakten Halsvagi.

Beschleunigung von 1,1, 1,2, 1,1, 1,1 auf *1,3*, danach 1,0, 0,7.

Beschleunigung von 0,4, 0,3, 0,2 auf *0,6*, danach 0,2, 0,2. Dabei geringe Peristaltik an Magen und Duodenum.

2. E. R. ++ Außenspule völlig übergeschoben, Innenkern bis 4 cm hinein.

Verlangsamung von 2,5, 2,8, 2,5 auf *0,7*, 0,3, 0,1. Zeitweise völlige Stagnation mit typischem Spasmus des Choledochussphincters, starke Magen-Darmperistaltik.

Verlangsamung von 1,6, 1,6, 1,4 auf *0,3*, 0,1, 0,3 unter gleichem Bilde.

Im Gallensteigrohr auch bei diesem Experiment kein plötzlicher Anstieg, sondern nur allmählich in $1^1/_2$ Stunden von 4 auf 10 cm.

Experiment Nr. 7b. Katze E. R. + leichten Grades, wie vorher, Beschleunigung von 0,9, 1,1, 1,1 auf *1,3*, 1,4, 1,5, 0,9, 1,1.

Beschleunigung von 1,1, 1,5, 1,2 auf *1,4*, 1,5, 1,1, 1,3, 0,8 ccm.

E. R. ++ wie vorher. Verlangsamung von 1,4, 1,4, 1,4 auf *0,6*, danach 1,3, 3,4, 3,2, 3,2. In diesem Fall folgt der E. R. ++ Totalkontraktion des ganzen Duodenum zusammen mit der Choledochusmündung, daher Abflußhemmung, und nachher nach Beendigung des Spasmus beschleunigter Abfluß. Hier ebenfalls an Gallenblase nur langsamer Niveauanstieg im Laufe der Untersuchung.

Am intakten Vagus ergibt also *leichte elektrische Reizung* erhöhten Abfluß durch den Sphincter, höchstwahrscheinlich infolge aktiver Erweiterung, *starke elektrische Reizung* Abflußhemmung, bisweilen fast bis zur totalen, infolge Kontraktion des gesamten sichtbaren Sphinctergebietes, einmal des zugehörigen Duodenalgebietes.

Solcher Kontraktion folgt einmal nachträgliche Erweiterung mit Durchflußvermehrung. Sehr interessant ist der Wegfall des plötzlichen Gallenblaseninnendruckanstieges nach Einbindung der Kanüle bei dieser Versuchsanordnung während der elektrischen Reizung. Es fiel nur ein allmählicher Anstieg von Galle infolge der Abflußunterbindung im Choledochus auf, wahrscheinlich war auch manchmal dieser gesteigert durch den Einfluß der Vagusreizung auf die Lebersekretion (*Eiger*). Da höchstwahrscheinlich in jenem Fall noch intakte Vagusäste zur Genüge vorhanden waren für Leitung zur Gallenblase, genaue Präparation nach Beendigung der Experimente zeigte dies auch in einem Falle, und da bei der Einbindung und Freipräparierung des Ductus choledochus stets mit großer



Vorsicht vorgegangen wurde, so muß eine Unterbrechung dieser Reizbahnen entweder dicht am Choledochus in den Plexus, oder vielleicht auch in der Choledochuswand selbst stattfinden.

Durchspülte ich von der Gallenblasenkuppe aus, so war für die starke elektrische Reizung der Erfolg der gleiche, der der schwachen nicht ausgesprochen.

Experiment Nr. 8. Kaninchen, ausgewachsen, Tröpfelkanüle durch Tabaksbeutelnaht in Gallenkuppe eingefestigt. 5^h Operation beendigt. Von 5^h 35′ fließen ab in der Minute: 0,7, 0,6, 0,6, 0,7, 0,6 ccm.

E. R. + schwach, Außenspule über Innenspule, kein Metallkern, 1 Minute lang: *0,6*, danach 0,7, 0,7, 0,7, 0,7. Lebhafte Magen-Darmperistaltik, am Sphincter *Oddi* nichts Besonderes.

Weiter fließen ab pro Minute: 0,5, 0,5, 0,6, 0,6, 0,5 ccm.

Gleiche e. R. + 1 Minute: *0,7*, 0,3!, 0,8.

Vagusreizung stark, Innenkern bis 4 cm hineingeschoben, 1 Minute lang, danach Portio duodenalis choledochi etwas schmaler, 3,5 gegen 4,5 cm und blasser. Es fließen ab: *0,7*, 0,3!, 0,9, 0,6, 0,8, 0,7, 0,6 ccm. Gleiche e. R. ++ nochmal 1 Minute. Es fließen *0,5*, 0,3!, 0,1!, 0,4, 0,6, 0,6, 0,5, 0,6, 0,6, 0,6, 0,4, 0,6 ccm. Die Portio duodenalis nach Reizung wieder deutlich verengt.

Die deutliche Abflußhemmung tritt also erst nach der zweiten starken elektrischen Reizung ein. Vorher ist sie einmal angedeutet mit nachfolgender stärkerer Erweiterung, die deutliche Erweiterung bei schwacher Reizung bleibt aus. Das Spiel am Gallenblasenhalse und am Ausgang des Choledochus zusammen gemessen ist vielleicht zu kompliziert, um so einfache Resultate zu ergeben wie bei der vorigen Experimentanlage. Immerhin kam die wichtige Abflußhemmung bei starker Vagusreizung auch hier deutlich zum Ausdruck.

Daß die Reizung des peripher durchschnittenen Vagus ebenso, wie wir es oben sahen, einen stärkeren Reizeffekt ausübt, zeigte auch ein mit Durchtröpfelungstechnik des Choledochus untersuchter Fall, wo elektrische Reizung mit schwachem Strom (Innenkern heraus, Außenspule zur Hälfte herausgezogen) bereits Abflußhemmung von 4,0, 4,0, 4,0 auf *2,7*, 3,3, 4,5 ccm machte. Starker Strom löste ebenfalls wieder Hemmung aus von 2,6, 4,1, 3,5 auf *2,2*, 1,8 ccm unter gleichzeitigem Erbrechen mit totalen Antrumkontraktionen des Magens, also auch an diesem Organ einen starken Reizeffekt.

Das Untersuchungsresultat der Vagusreizung der Gallenwege stellt sich jetzt also einigermaßen klar dar.

1. Die leichte Vagusreizung (elektrische an den undurchschnittenen Nerven am Hals oder pharmakologische mit 0,5 ctg Pilocarpin) ruft eine Kontraktion der Gallenblase oft deutlich ausgeprägt als stärkere Einziehung an dem Collum und eine Eröffnung des gesamten Sphinctergebiets mit Steigerung seiner Peristaltik und erleichterter Gallenpassage durch dasselbe hervor. Zu einem meßbaren Druckanstiege in der Gallen-



blase kommt es bei leichter Reizung mit der hier angewandten Methode nicht, wohl weil der Abfluß aus dem Ductus cysticus so sehr erleichtert ist, dagegen meist wegen des erleichterten Abflusses, vor allem durch den Sphincter *Oddi* zu einem deutlichen, wenn auch nicht sehr starken Abfall im Gallenblasensteigrohr.

Bei den Durchflußexperimenten des Ductus choledochus erschien sehr ausgesprochen die vermehrte Durchflußmöglichkeit bei leichter Reizung, also nicht bloß Peristaltiksteigerung, auch Erweiterung des ganzen Gebietes der Portio duodenalis spielt eine Rolle. Eine mäßige Erweiterung des ganzen Choledochus wurde stets gleichzeitig sichtbar, sie kann zum Teil bedingt sein durch die Gallenblasenkontraktion, die ihn stärker füllt, so daß die elastische Choledochuswandung bei der prallen Füllung wie ein Windkessel die Entleerung durch den weiter gewordenen in lebhafter Peristaltik hinausbefördernden Sphincter *Oddis* unterstützt.

2. Die starke Vagusreizung führt nicht zur weiteren Beschleunigung der Austreibung, sondern zum Gegenteil. Die Muskelkontraktion der Gallenblase nimmt allerdings entsprechend der angewandten Reizstärke weiter zu, siehe die starken Niveauanstiege im Gallensteigrohr, aber die vorher neben der eingetretenen aktiven Erweiterung des gesamten Sphinctergebiets herbeigeführte peristaltische Muskeltätigkeit, steigert sich zu einer derartigen Stärke, daß totale Kontraktion des gesamten Sphinctergebiet mit partiellen wechselnd der oberen oder unteren Hälfte, „*partieller und totaler Spasmus der Portio duodenalis choledochi*“ zusammen mit einer deutlich meßbaren dauernd vorhandenen mäßigen Verengerung des ganzen Gebietes, gesteigertem Tonus desselben, zu einer auch bei den Durchflußexperimenten deutlich feststellbaren Abflußhemmung führen. Diese äußert sich in einer trotz der Kontraktion gleichbleibenden und sogar sich steigernden Größe der Gallenblase und des mittleren und oberen Ductus choledochus. Da nach den *Eiger*schen Untersuchungen die Vagusreizung eine Vermehrung der Gallensekretion der Leber verursacht, wird nicht bloß dauernde Stauung, sondern auch stärkere Sekretion von Galle Ursache dieser Füllungszunahme von Gallenblase und oberen Choledochuspartien sein.

Diese sehr prall und stark hervortretende Erweiterung des oberen und mittleren Ductus choledochus, wenigstens in diesem Stadium, sich nur als eine passive vorzustellen, erscheint nach den Untersuchungen *Meltzers* kaum berechtigt. Dieser findet an der glatten Muskulatur, besonders des Darmes, normalerweise als Gesetz, daß bei Kontraktion einer Darmstelle die benachbarte erschlaffe. Aktive dilatatorische Momente müssen wir uns wohl dabei als mitwirksam vorstellen, so daß etwa wie *F. Kraus* den Kardiospasmus und die Erweiterung der darüber befindlichen Speiseröhre oft als koordinierte Erscheinung einer Vagus-

erkrankung auffaßt, wir auch hier duodenalen Portiospasmus des Choledochus und Erweiterung seiner mittleren und oberen Partien als Erzeugnis des gleichen intensiven Reizeffektes des Vagus anzusehen geneigt sind. Diese Erweiterung des Choledochus erleichtert noch die Möglichkeit für weitere Gallenstauung. So führt intensive Vagusreizung auf elektrischem und pharmakologischem Wege (Pilocarpin 1,5 cg) zu entgegengesetztem Effekt wie die leichte, an Stelle der beschleunigten Gallenexpulsion zu Gallenretention infolge zu starker Steigerung der Muskelaktion an Choledochusmündung.

Im Anschluß an diese Beobachtungen am im wesentlichen intakt gebliebenen Gallenganggebiet sei noch berichtet über einige Befunde nach *Durchtrennung der Gallengänge.*

Experiment Nr. 9. *Durchschneidung des Ductus choledochus*, bei decerebrierter Katze an der Grenze vom oberen zum mittleren Drittel unter sorgfältiger Schonung der sichtbaren Nervenstämmchen. Durchflußkanüle in der Gallenblasenkuppe.

Es fließen ab pro Minute: 1,3, 1,2, 1,3, 1,1, 1,1, 1,2, 1,2 ccm.

Vagusreizung am Hals mittelstark, Innenkern 2 cm hineingeschoben, Außenspule über Innenspule, eine Minute lang. Es fließen: *1,2* danach 1,8, 1,6, 2, 1,5, 1,1 ccm. Also während elektrischer Reizung kein Effekt, nachher stärkerer Abfluß, also Erweiterung, als ihr Erfolg, gleicher Reiz wieder 1 Minute: 0,0, also völliges Sistieren während der Reizung, dann 1,2, 1,3, 0,9, 1,3, 1,0, 1,0, 0,8, 0,8. Jetzt gleiche Reizung wieder 1 Minute lang: 0,0 wieder völliges Sistieren, danach 0,1, 0,3, 0,2, gleichzeitig sehr intensive Magen-Darmperistaltik.

Diese Vagusreizung rief also am durchschnittenen oberen Drittel des Ductus choledochus zuerst Erweiterung, dann totalen Verschluß, zuletzt mit anscheinend anhaltender Verengerung hervor. Diese Beobachtung deckt sich mit einer ähnlichen von *Eiger*, der auch an dem von Galle durchflossenen Ductus choledochus eine ähnliche Totalkontraktion mit Abflußstockung bei Vagusreizung beschrieb. Für die normale oder pathologisch veränderte Gallengangsfunktion spielen solche nach unseren Beobachtungen vielleicht keine so sehr wichtige Rolle, daß sie überhaupt möglich sind, konnte auch hier gezeigt werden.

Wichtiger, weil wahrscheinlich für pathologisch-physiologische Vorgänge von größerer Bedeutung, erscheinen die Beobachtungen nach querer Durchtrennung des Ductus cysticus, kurz vor seiner Mündung in den Choledochus, die auch jedesmal unter möglichster Schonung der Nervenstämmchen nach vorsichtigem stumpfen Freipräparieren dieses Gallengangs geschah. Bei leichter Reizung des intakten Vagus am Halse konnten anscheinend da unter geringer Modifikation der sonst angewandten Durchspülungsmethode mit Einpflanzung der Kanüle in die Gallenblasenkuppe und niedrig gewähltem Niveauabstand zwischen *Mariotte*scher Flasche und Gallenblase von etwa 4—8 cm, eine Zunahme des Abflusses gefunden werden.

Experiment Nr. 10. Kaninchen, erwachsen. E. R. der Halsvagi *schwach*, Außenspule zur Hälfte heraus, Metallkern ganz. Vorher fließen pro Minute ab: 2,7, 2,0, 2,5, 2,2, 2,3, 2,2, 2,0 ccm. E. R. + 1 Minute *3,3*, 4,1!, 3,4, 3,0, 3,0. E. R. + 1 Minute *3,6*, 5,4! Weiter starker Abfluß, der vielleicht vorher durch gequollenes Gewebe an Durchschnittsstelle verhindert war.

Stärkere Vagusreizung am Hals rief dagegen anscheinend Abflußhemmung hervor.

Experiment Nr. 10a. 1. Katze ebenso operiert, dazu decerebriert. E. R. +++ am Hals mit eingeschobener Außenspule und Innenkern. Es fließen ab vorher pro Minute: 2,3, 2,2, 1,8, 1,5 ccm. E. R. +++ *0,9*, 1,0, später bei Wiederholung vorher 2,5, 3,0, 4,1. E. R. +++ *1,4*, 2,7, 2,6, 2,4. E. R. +++ *2,0*, 2,7, 2,4, 2,6 2,3.

Experiment Nr. 10b. 2. Katze ebenso, bei etwas schwächerer, aber auch sehr kräftiger Reizung ++ am Halse von 4,1, 4,4 auf *3,6*, 3,2 ccm, oder 5,1, 5,2 auf *4,5*, 4,4!, 4,4 ccm, oder 4,4, 4,2 auf *3,6*, 4,4 ccm.

Bei weiteren Kontrollen dieser speziellen Untersuchung erwies sich als sehr störend die Einklemmung des durchschnittenen Ductus cysticus durch die darüber lagernde Leber und vielleicht auch bisweilen seine Verlegung durch gequollenes Gewebe an der Schnittstelle. Versuche,

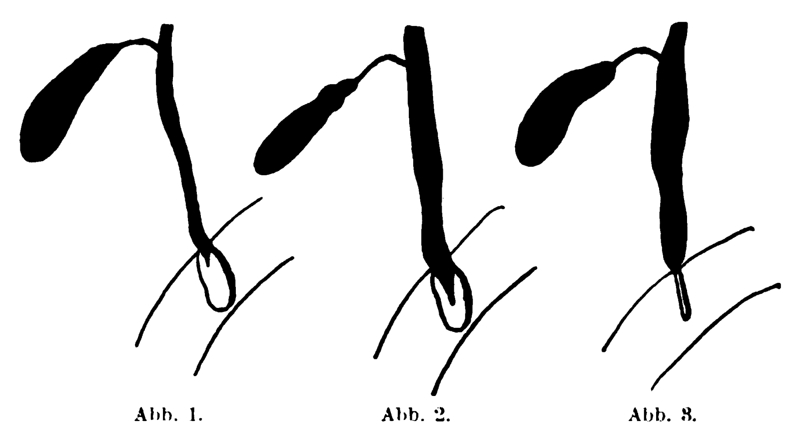


Abb. 1. Normale Gallenwege eines Kaninchen. Verkleinert auf $^2/_3$ natürl. Größe. Sehr selten geringe Kontraktion der Portio duodenalis, sichtbar alle 2—3 Minuten einmal.

Abb. 2. Leichte Vagusreizung, faradische oder mit 0,5 cg. Pilocarpin: Verengerung der Gallenblase etwa auf die Hälfte mit 2 Kontraktionsringen in der Collumpartie derselben, mäßige Erweiterung des Ductus choledochus im ganzen, besonders auch der Portio duodenalis mit hier weiter durchschimmernder Gallenfüllung. Die hier nicht gezeichnete lebhafte Peristaltik an der Portio duodenalis spielt sich ab etwa wie auf Abb. 3a und 3b, aber in schnellem Wechsel mit weiter Eröffnung des Duodenalteils dazwischen.

Abb. 3. Starke Vagusreizung faradisch oder Pilocarpin 0.5 + 1 cg. Totaler duodenaler Portiospasmus des Choledochus mit Verengerung und Verkürzung. Starke Erweiterung des oberen und mittleren Ductus choledochus und beginnende der Gallenblase.

durch Einbindung einer dünnen Kanüle in die Cysticusmündung diese Fehler etwas zu vermeiden, mißlangen wegen der Kleinheit dieses Ganges, größere Tiere wie Hunde standen nicht zur Verfügung für diese Untersuchungen. Wenn daher diese *Veränderungen der Cysticusweite* auch mit einer gewissen Reserve mitgeteilt werden müssen, so erscheint



doch das hier unter Vagusreizung Beobachtete durch die am Collum der Gallenblase, besonders beim Meerschweinchen manchmal sichtbare starke Einziehung bei den Entlerungskontraktionen soweit gesichert, daß bei starker Vagusreizung Kontraktion im Collum der Gallenblase und oberen Cysticus wahrscheinlich erscheint und ebenso bei leichter Vagusreizung die Erweiterung dieser Partie infolge der dabei gesehenen Erleichterung des Abflusses aus der Gallenblase. Hier an dieser Stelle des Gallenblasencollum und oberen Cysticus würde also eine ebenfalls für die Bewegungsvorgänge der Gallenwege sehr wichtige Stelle vermutet. *Berg* hat dies ebenfalls bereits angenommen.

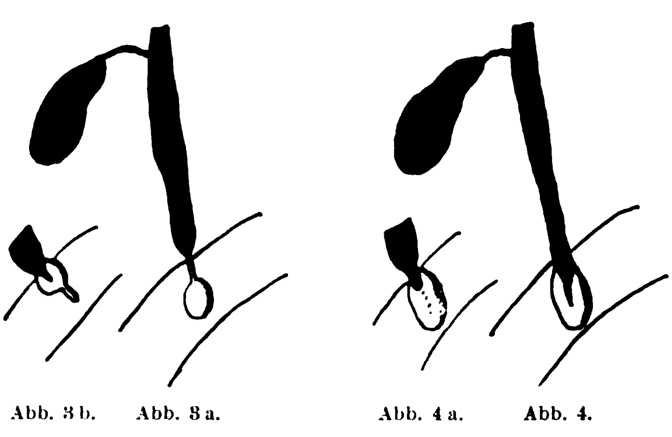


Abb. 3 b. Abb. 3 a. Abb. 4 a. Abb. 4.

Abb. 3 a. Starke Vagusreizung wie bei 3. 10 Minuten später. Partieller oberer Portiospasmus am duodenalen Choledochusteil, stärkere Erweiterung des oberen Choledochus und besonders auch der Gallenblase durch Stauung.

Abb. 3 b. Partieller vorderer Portiospasmus im gleichen Stadium.

Abb. 4. Atropinwirkung an d. Gallenwegen. Portio duodenalis choledochi weit, ihr gallenhalt. Kanal breit, weit vorgeschoben, besonders bei tiefem Inspirium, Choledochus, Gallenblase weit, schlaff.

Abb. 4 a. Adrenalinwirkung sehr ähnlich 4, auch weites Portio-duodenalisgebiet, 4 Pünktchen dunkelgrüner Galle schimmern dauernd an gleicher Stelle durch die Kanalwand, das spricht gegen gleichzeitigen Abfluß.

Die Sympathicusreizung der Gallenwege.

Entsprechend der von den anderen Intestinalorganen her geläufigen Antagonismus zwischen parasympathischen und sympathischen Nervensystem war auch dieser an den Gallenwegen zu erwarten. Schon die ersten 3 Übersichtsversuche an einer Katze und 2 Kaninchen zeigten dies auch. Bei elektrischer Reizung des freipräparierten Ganglion coeliacum mit mittelstarkem Strom trat nie irgend eine Bewegungserscheinung an den Gallenwegen auf, das gesamte Sphinctergebiet lag völlig ruhig, nur etwas blasser da, vor allem auch in 2 von diesen Fällen, wo eine tiefe allgemeine Anämie und Ruhe des Darms, eine Abblassung und Erschlaffung des Magens mit isolierter Kontraktion des Pylorusrings, das Bild typischer Sympathicusreizung nach *Elliot* und *Klee*, auch an

diesem Organ anzeigte. Wurde in die Gallenblasenkuppe das Steigrohr eingepflanzt, so wurde der Gegensatz zur Vagusreizung noch eklatanter.

Experiment Nr. 11. Kaninchen, erwachsen, vorbereitende Operation 5^h 50′ beendet, Vagi am Hals und beide Nervi splanchnici vom Bauche her präpariert, versenkbare *Ludwig*sche Elektroden an ihnen und den oberen Teilen des Plexus coeliacus.

6^h 52—57′: 5 Minuten lang Reizung mit mittelstarkem Strom, Außenspule über Innenspule, Metallkern bis 2 cm eingeschoben. Am Magen sofortige Kontraktion des Pylorus im schmalen, $^1/_2$ cm breiten, tief abgeblaßten Ring. Magen und sichtbare Darmpartien weit, etwas schlaff, blutleer. Die isolierte Pyloruskontraktion bleibt für 4 Minuten, verschwindet dann für einen Augenblick und kehrt bis zum Ende der Reizung wieder. An den Gallenwegen ist von außen nichts Auffallendes sichtbar, in der Gallenblase sinkt der Druck im Steigrohr von 3,8 cm in 2 Minuten allmählich auf 2, dann weiter bis zum Ende der Reizung auf 0,5 cm, also ganz beträchtlich, das Gebiet der Portio duodenalis choledochi ist dauernd 4—5 mm breit wie vorher, im Laufe der Reizung deutlich blasser, in den übrigen Gallenwegen nichts sichtbar.

6^h 58′ — 7^h 5′: Nach Aufhören des Elektrisierens sofortiger Anstieg von 0,5 cm auf 2,5 im Steigrohr, lebhafte Magen- und Darmperistaltik. Nach 1 Minute auch eine schwache Kontraktion des Sphinctergebiets des Choledochus.

7^h 5—8′: 3 Minuten lang wieder gleiche E. R. Gleiches Bild wie bei der ersten, Absinken im Steigrohr von 2,5 auf 2 cm.

7^h 8′: Sofort wieder Anstieg auf 2,5 cm.

7^h 10′: Durchschneidung der Nervi splanchnici. Elektrode an den peripheren Stümpfen.

7^h 12—17′: Lebhaftere Peristaltik als vorher am Magen, besonders im Antrumgebiet, auch an der Portio duodenalis etwas deutlicheres Peristaltikspiel, einmal kurz dauernde Totalkontraktion. Niveau im Steigrohr sinkt auf 1 cm Höhe, also anscheinend Abfluß.

7^h 18—20′: Reizung der peripheren Splanchnicusstümpfe mit mittlerer Stromstärke, 3 Minuten lang eng kontrahierter Pylorus, vollkommen ruhiger, blasser Magen. Völlig ruhiges Sphinctergebiet des Choledochus, Gallensteigrohrhöhe sinkt von 1 auf 0,5 cm.

7^h 21—25′: Danach Einsetzen sehr lebhafter Peristaltik, besonders des Antrums des Magens, bei Zählung 3 mal in 1 Minute, jedesmal synchrom mit der Antrumkontraktion sehr energische Kontraktion des gesamten Sphincter choledochi-Gebietes. Anstieg im Steigrohr wieder auf 1 cm.

Kontrolle zeigte beim zweiten Kaninchen nach elektrischer Reizung des Ganglion coeliacum das gleiche, Steigrohrhöhe fiel von 10 auf 8, bei Wiederholung von 11 auf 9 cm. Nachher immer prompter Wiederanstieg.

Also Reizung des intakten und durchschnittenen peripheren Splanchnicus bewirkt an den Gallenwegen neben absoluter äußerer Ruhe *deutliche Erschlaffung der Gallenblase*, nach Splanchnicusdurchschneidung besteht lebhafte Peristaltik auch im gesamten Choledochus Sphinctergebiet infolge des Wegfalls sympathischer Hemmungen.

Um auch die Möglichkeit des Gallensteigrohrniveauabfalls durch Abschluß gänzlich auszuschließen (der prompte Wiederanstieg nach Beendigung der Reizung sprach schon dagegen), wurde bei dem nächsten

Versuch, einer Adrenalinsympathicusreizung, der Choledochus in seiner Mitte unterbunden.

Auch dabei fällt das Niveau nach der Injektion von $^1/_2$ mg Suprarenin (Höchst) intravenös beim erwachsenen Kaninchen prompt von 20 cm nach kurzem Anstieg vielleicht nur infolge starker Zerrbewegungen des Tieres, auf 22 cm — eine initiale Vagusreizung könnte auch die Ursache sein — auf 19—17 cm in den ersten 5 Minuten, nach 6 Minuten auf 16 cm, schließlich nach 7 Minuten auf 15 cm, nach 10 Minuten wieder Anstieg auf 17 cm.

Also ist sicher Tonussenkung und nicht gesteigerter Abfluß Ursache des Abfalls im Gallensteigrohr.

Wie sind überhaupt die Abflußbedingungen durch das Mündungsgebiet des Choledochus während der Sympathicusreizung? Anscheinend ist eine Erweiterung des Duodenalteils des großen Gallengangs vorhanden und trotzdem kein Abfluß. Bei einem Kaninchen erscheint nach intravenöser Injektion von 1 mg Suprarenin (Höchst) das genau beobachtete duodenale Portiogebiet, wie Magen und Darm, blasser, die obere Hälfte dieses Gebiets läßt breiter wie vorher am Beginn etwas über 2 mm und 4 mm weit hinein zur Papille dunkle Galle hindurchschimmern, auch die periphere Hälfte ist weit, aber Galle fließt anscheinend nicht hindurch, denn es bleiben 4 minimale, dunkelgrüne Pünktchen von Gallenfüllung hindurchschimmernd, dauernd bei 5 Minuten langer Beobachtung an derselben Stelle stehen (s. Abb. 4a). Das spricht gegen Bewegung derselben und Abfluß.

Diese Abflußhemmung ergibt sich deutlicher beim Durchspülen der Choledochusmündung von der Kanüle in der Mitte des Ganges aus.

Experiment Nr. 12. Katze, erwachsen, decerebriert, Kanüle 8 mm vom Duodenum entfernt in Choledochus eingebunden. 5^h 30′ Operation beendigt. Es fließen ab pro Minute Kubikzentimeter:

6^h 7—13′: 1,4, 1,5, 1,6, 1,6, 2,0, 2,0, 1,9.

6^h 14′: Suprarenin 0,3 mg intravenös.

6^h 14′: *0,7*, blasser Magen und Darm, weite Pupille, am Portio duodenalis von außen außer Abblassung keine Veränderung erkennbar.

6^h 15—18′: 1,2, 1,3, 0,8, 1,2. Also immer noch verlangsamt.

6^h 19—21′: 1,9, 1,9, 1,9.

6^h 22′: Intravenös Suprarenin 0,5 mg.

6^h 22′: *1,7*.

6^h 23—24′: 2,1, 1,9. Die letzte Verlangsamung ist also nur ganz minimal ausgeprägt, die erste sehr deutlich.

Bei elektrischer Reizung des Ganglion coeliacum war ebenfalls zweimal eine deutliche Verlangsamung zu erzielen.

Experiment Nr. 12a. Katze, vorher fließen ab: pro Minute Kubikzentimeter: 3,4, 3,4, 3,4, 3,2. E. R. ++ *2,5*, danach 3,0, 3,3, vorher 2,6, 3,0, 3,0. E. R. ++ 3 Minuten lang *2,8*, *2,9*, *1,7*!, erst in der letzten eine ausgesprochene Verlangsamung, danach 2,8, 2,3, 2,2, 2,1, 2,1, 2,3, 2,4, 2,1, 2,0.

Experiment Nr. 12b. Katze, zeigt bei Reizung mit schwachem Strom ebenfalls Verlangsamung des Durchflusses, mit starkem Strom dagegen Beschleunigung.



Niveauunterschied zwischen *Mariotte*flasche und Choledochus 15 cm. 5h 31′ Operation beendigt, 6h 50′ letzte Vagusreizung.

7h 14—20′: fließen ab pro Minute Kubikzentimeter: 1,1, 1,5, 1,4, 1,0, 1,3, 1,3. E. R. ++ Außenspule übergeschoben, Innenkern bis 4 cm eingeschoben.

7h 21′: *2,0.*

7h 22—25′: 1,7, 1,8, 2,0, 2,0.

7h 32′: Wieder E. R. ++ *4,2.*

7h 33—37′: 3,1, 1,7!, 0,8!, 0,7! Also bei zweiter Reizung nach Beschleunigung Verlangsamung.

7h 49—53′: 2,6, 2,5, 3,2, 2,8, 2,7.

7h 54′: E. R. schwach, Innenkern heraus, Außenspule bis auf 5 cm herausgezogen.

7h 54′: *1,1*, also Abflußhemmung. Diese bleibt.

7h 55—56′: 1,1, 1,6, 1,6.

7h 59′: Gleiche E. R. *1,1.*

8h — 8h 2′: 0,0, 0,0, 0,0. Also Abflußhemmung bis zur totalen.

8h 13,: *Mariotte*sche Flasche um 3 cm erhöht, es fließt ab pro Minute Kubikzentimeter:

8h 4—7′: 4,5, 4,5, 4,8, 4,5.

8h 8′: E. R. schwach wie vorher; *3,5.*

8h 5′: 3,1!, 4,5, 4,4, also wieder Verlangsamung nach Reizung.

Im Gallensteigrohr kein Effekt während aller Reizungen sichtbar, nur ganz allmählicher Anstieg infolge der Abflußunmöglichkeit seit der Unterbindung des Choledochus. Von außen sichtbares Gebiet des *Oddi*schen Sphincters erscheint stets gleich weit, völlig unbeeinflußt, nur abblassend während der elektrischen Reizung des Ganglion coeliacum.

Die *Verlangsamung des Abflusses durch Choledochusmündung* nach der elektrischen Reizung ist also auch in diesem Experiment ausgesprochen und überwiegend, sie stellt sich das erste Mal erst nach vorausgegangener Beschleunigung ein, diese ist nach Reizung mit starkem elektrischem Strom auffallenderweise das erste Mal ausgeprägt. Die Annahme, daß allein die Anwendung verschiedener Stromstärken die Ursache der divergierenden Resultate sei, wurde durch das folgende Experiment nicht bestätigt. Die bei diesem eben angeführten Versuch fehlende Tonusänderung in der Gallenblase entspricht derselben Beobachtung bei gleicher Versuchsanordnung mit Vagusreizung, eine Reflexstörung infolge der Kanüleneinbindung und der künstlichen Choledochusfüllung, ist wohl die Ursache.

Experiment Nr. 12c. Katze, decerebriert, Reizung des Ganglion coeliacum nach Präparation von rechts und links, Choledochuskanüle eingebunden, Operation beendigt 5h 20′. Es fließen ab pro Minute an Kubikzentimetern:

5h 54′ — 6h: 1,2, 1,1, 1,0, 0,8, 1,3, 1,4, 1,3, 1,4, 1,3.

6h 1′: E. R. + schwacher Strom, Innenkern heraus, Außen- über Innenspule, am Magen nichts besonderes erkennbar, keine ausgesprochene Anämie, keine Peristaltik im Papillengebiet von außen erkennbar.

6h 1′: *2,6.*

6h 2—7′: 2,6, 2,4, 2,7, 2,8, 2,8. Also seitdem Abflußvermehrung, Neuauffüllung. Niveaudifferenz der *Mariotte*schen Flasche auf 15 von 18 cm gesenkt.



6^h 34—36′ fließen ab: 1,7, 1,5, 1,6.

6^h 37′: E. R. ++, Innenkern bis 4 cm hineingeschoben. Keine Abblassung am Magen, keine Pyloruskontraktion, nichts an der Portio duodenalis choledochi. Es fließen ab *2,9* ccm.

6^h 38—41′: 1,6, 1,6, 1,3, 1,3.

6^h 42′: E. R. ++ *1,9*.

6^h 43—46′: 1,6, 1,2, 1,0, 1,7.

6^h 47′: E. R. ++ *2,0*.

6^h 48—49′: 1,4, 1,6.

Die Abflußsteigerung war diesmal also stark ausgesprochen bei sämtlichen Stromstärken, aber sehr auffallend war dabei der Mangel ausgesprochener Symptome der Sympathicusreizung am Magen und Darm trotz der Stärke des angewandten Stromes: Keine intensive Abblassung, keine Pyloruskontraktion; daher kann ein starker Reizeffekt am sympathischen System in diesem Falle nicht erzielt worden sein. Dies scheint noch am ersten Veranlassung zu sein der ausbleibenden Verlangsamung des Abflusses nach dieser Sympathicusreizung. Technische Fehler scheinen mir bei dieser Divergenz des letzten Experiments von den andern die wesentliche Ursache zu sein, miterfaßt werden eventuell Vagusfasern am Ganglion coeliacum, beim Auflagern auf die *Ludwig*sche Elektrode, die dafür geeigneteren Nervi splanchnici ließen sich in dem fettreichen Retroperitonealgewebe nicht immer mit genügender Sicherheit auffinden, dann können vielleicht die großen Mengen physiologischer Kochsalzlösung, welche die Elektrode und aufgelegten Nerven umspülen, Überleitungsstörungen verursachen, so daß nur ein geringer Reiz am Nerven wirksam sein kann. Aber schließlich könnten in der Kompliziertheit des Schließmuskels am Choledochusausgang auch Möglichkeiten für die manchmal vorkommende Abflußbeschleunigung nach der Sympathicusreizung zu sehen sein.

Wie ist denn diese Abflußhemmung bei Sympathicusreizung überhaupt zu erklären?

Auf keinen Fall auf die gleiche Weise wie die nach starker Vagusreizung, denn die bei jener stets deutlich sichtbare partielle oder totale Kontraktion der Portio duodenalis des Choledochus fehlt hier stets, im Gegenteil: Ein wenig weiter erscheint sogar bei direkter Beobachtung bisweilen deren Anfangsgebiet, also hier, in dem innerhalb und vor der Muskelwand des Duodenum gelegenen Teil des Sphinctergebietes, kann die Ursache nicht liegen. Wir müssen den die Abflußhemmung veranlassenden Teil weiter tief im Duodenum suchen, im eigentlichen Gebiet der Papilla Vateri am Choledochusmund. Dort befindet sich auch nach sämtlichen genauen anatomischen Untersuchungen, ein wenig markiert vor dem übrigen Sphinctergebiet, jener schmale Muskelring, der gemeinsam für Gallen- und Pankreasgang dort den Pförtner darstellt, und hinter sich im Diverticulum vateri einen etwas erweiterten, beiden



Gängen gemeinsamen Vorhof birgt. Diesem mit den höher gelegenen Muskelzügen ja durchaus zusammenhängendem Ringmuskel müssen wir schon aus anderen Gründen eine isolierte Funktion zusprechen.

Die *Pawlow*sche Schule, *Rost*, *Klee* und *Klüpfel*, bemerkten bei ihren Studien über die Funktion der Gallenentleerung, daß nach Salzsäureinjektion in das Duodenum oft Pankreassaftfluß, nie stärkerer Gallenfluß erfolgte. Lange vor ihnen machte *Claude Bernard* die Beobachtung, daß in den Zwölffingerdarm eingespritzter Äther einen außerordentlich lebhaften Reiz für die Pankreassaft-Ausscheidung darstellte, und im Ausbau dieser Tatsache zu einer klinischen Methode konnten jüngst an unserer Klinik *Katsch* und *v. Friedrich* an 30 Patienten feststellen, daß die Einführung einer kleinen Ätherdosis durch den Duodenalschlauch ins Duodenum ausnahmslos in wenigen Minuten einen reichlichen Erguß von Pankreassaft anregte. Gallenbeimischung fanden sie dabei nur in geringen Spuren oder gar nicht. Diese Tatsache beweisen die Möglichkeit eines völlig isolierten Spiels des Ringmuskels in der Papilla Vateri neben dem des in und vor den Muskelschichten des Duodenum gelegenen Teiles des *Oddi*schen Gesamtsphincters. Sie geben auch die Möglichkeit eines Verständnisses für die Abflußhemmung nach Sympathicusreizung trotz Ausbleibens von irgendwelchen Kontraktionserscheinungen an den von außen erkennbaren Partien des Sphinctergebietes des Choledochus. Diese peripherste Partie, der etwas isolierte kleine Muskelring, und vielleicht die anatomisch mit ihm eng verbundenen Achtertouren um die beiden Gänge müssen die isolierte Kontraktion und den Schluß bei Sympathicusreizung machen. Diese Bewegungen sind natürlich von außen durch die Duodenalwand nicht sichtbar.

Ein kompliziertes Spiel an der Choledochusmündung würden wir daher anzunehmen haben. Nicht bloß im Sinne einfacher Gegenfunktion der beiden Systeme des vagischen und sympathischen im Sinne von Förderung und Hemmung der Muskeltätigkeit, sondern auch einer doppelten Angriffsmöglichkeit an einem höher gelegenen im eigentlichen prä- und intramuskulären Choledochusteil gelegenen Gebiet mit vagischer Muskelaktionsförderung und sympathischer Hemmung und einem Muskelring im engsten Gebiete der Papilla Vateri mit umgekehrter sympathischer Förderung und wahrscheinlich parasympathischer Hemmung der Muskelaktion. Der Vergleich mit dem vor allem durch die *Klee*schen Untersuchungen gut geklärten Muskelspiel am Magenausgang drängt sich auf. Auch dort macht Vagusreizung Kontraktion und intensive Peristaltik am Magen, aber auch besonders am Canalis egestorius, dem Antrum pylori. Die intensive Vagusreizung, besonders am durchschnittenen peripheren macht als Steigerung des Vorganges totaler Antrumkontraktion den Antruspasmus, bei Durchschneidung der Splanchnici dabei offenen Pylorus, aber auch ohne diesen Eingriff sahen wir das Gleiche. Die Sympathicusreizung bewirkt Abblassung und Erschlaffung des gesamten Magens, auch des Antrumgebietes und isolierte Pyloruskontraktion. Diese *Klee*sche Beobachtungen am Magen können hier an der Hand ähnlich eingestellter Versuche, bei denen jedesmal auch auf die Magenbewegungen geachtet wurde, im großen



und ganzen nur bestätigt werden. Nur fielen hier keine starken Unterschiede zwischen den decerebrierten und den nicht decerebrierten Tieren auf.

Gleiches wie am Magen spielt sich ab am Choledochusmündungsgebiet. Dem Canalis egestorius des Magens, dem Antrum pylori, entspricht der gesamte obere Teil des *Oddis*schen Sphinctergebietes, der hier als „Portio duodenalis choledochi" bezeichnet wurde, korrekter wäre es von einer oberen vor und innerhalb der Muskelschicht des Duodenum gelegenen Portio des *Oddis*schen Sphincter zu sprechen, aber das wäre zu umständlich, wesentlich bleibt, daß richtig unter dem Namen „Portio duodenalis Choledochi" das ganze obere Sphinctergebiet mit Ausnahme des Ringmuskels in der Papille verstanden wird. Man könnte auch dafür den Namen „Antrumteil des *Oddis*sphincters" gebrauchen. Aber das träfe doch nicht so ganz das Richtige, weil dieses Antrum der Choledochusmündung doch nur zu einem Teil im Sinne des gleichen Namens am Magen tätig ist. Es ist allerdings wie das Antrumgebiet des Magens der Canalis egestorius des Gallengangsystems, der durch seine intensivere und verstärkte Peristaltik z. B. unter dem Einflusse leichter Vagusreizung, die durch Kontraktion der Gallenblase ihm stärker zugeführte Galle stoßweise hinausbefördert. Aber im Gegensatz zum menschlichen Magen und noch über das an manchen Tiermägen mit dauernd vorhandener Verengerung des Canalis egestorius Beobachtete hinausgehend ist hauptsächlich, wenn diese Hinausbeförderung der Galle ruht, wenigstens der untere Teil des duodenalen Choledochusgebietes dauernd als Verschließer, Sphincter, mit tätig, sonst wäre bei der an den hier benutzten Tierarten so leicht erkennbaren Füllung dieses Gebiets mit Galle, diese öfter sichtbar gewesen.

Also nicht bloß *aktiver Expulsionsmotor*, sondern auch *aktiver Retensionsapparat* ist im Ruhezustande dieser mit verstärkter Muskulatur versehene untere Teil des Choledochus dicht vor und innerhalb der duodenalen Muskelwand. Und der Name „*Oddis*scher *Sphincter*" bleibt gerade auf Grund dieser Untersuchung, die sogar gesteigerte zu völligem Verschluß führende Kontraktionsphänomene auch im oberen Teil bei starker Vagusreizung zeigen konnte, gewahrt. Als Name für stärkere Motilitätssteigerung an ihm wird weiter benutzt werden: „totaler und partieller vorderer oder hinterer Spasmus der Portio duodenalis Choledochi" oder kürzer „partielle oder totale Portiospasmen".

Streng zu trennen wäre von diesen Vorgängen die isolierte Kontraktion des Ringmuskels in der Papilla Vateri, wie sie bei Sympathicusreizung bekannt geworden ist. Sie entspricht durchaus den unter gleichen Umständen auftretenden Pylorospasmus am Magen und wahrscheinlich gibt es für die Steigerung dieser Kontraktion zu Spasmen



auch andere Möglichkeiten ähnlich wie beim Pylorus durch duodenale Wandreflexe oder in den Gallenwegen direkt wirksame, dieses entzieht sich aber vorläufig unserer Kenntnis. Dieser Sphincterschluß in der Papilla Vateri geht bei Sympathicusreizung einher mit Erschlaffung der Gallenblase und der duodenalen Portio des Choledochus. Die isolierte Eröffnung des Papillensphincters lernten wir oben kennen bei Salzsäure- und Ätherreiz auf die Papilla duodenalis, durch die dann wohl Pankreassaft, aber keine Galle abging. Der isolierte Schluß dieses Ringmuskels könnte natürlich genau so wie der des gesamten Sphincter *Oddis* eine Gallenstauung in den oberen Wegen herbeiführen und eventuell bei gleichzeitig erschlafften Portioteil des Choledochus und bei offenem Pankreasgang durch das Diverticulum Vateri ein Eindringen von Galle in das Pankreas und etwa in ihr befindlicher Keime.

Zum Schluß noch ein Wort zur seltenen Abflußbeschleunigung durch den Sphincter *Oddis* nach Sympathicusreizung. Der sympathisch bedingte Tonusnachlaß in der Portio duodenalis und ein aus noch nicht bekannten Gründen ausbleibender Sphincter-Papillae-Schluß könnte auch einmal dessen Ursache sein.

Nach dieser Klärung der Grundlagen der Angriffsweise des vegetativen Nervensystems und der Bewegungsvorgänge an den Gallenwegen, ist die Deutung der weiter vorgenommenen Untersuchungen einfacher.

Konträre Vagusreizung durch Adrenalin an den Gallenwegen.

Zuerst sei noch kurz über eine konträre Reaktion auf Suprarenininjektion berichtet.

Experiment Nr. 13. Ein Kaninchen erhält 15 Minuten nach intravenöser Injektion von Pilocarpin $^1/_2$ cg (7^h 10′) und nach Schwinden der darauf üblichen Reaktion 0,5 mg Suprarenin 7^h 25′. An Stelle der erwarteten Lähmungserscheinungen steigt am Gallensteigrohr der Druck etwa von 4,2 auf 4,4 ccm an, einige Totalkontraktionen der Portio duodenalis treten auf, gleichzeitig tritt eine lebhafte Peristaltik an Magen und Darm ohne Abblassung ein.

7^h 30′: Erneute intravenöse Injektion von $^1/_2$ mg Suprarenin intravenös. Jetzt deutliches Abblassen von Magen und Darm, aber geringe Peristaltik bleibt, das Niveau in der Gallenblase sinkt auf 3,8, der Ductus choledochus erscheint auch etwas schlaffer, nicht mehr so prall hervortretend wie vorher, aber an dem Gebiet des *Oddi*schen Sphincters sind noch sehr häufig Totalkontraktionen der oberen Hälfte in etwa 7 m Länge von 4 auf 2 mm Breite zu konstatieren, der periphere Teil kontrahiert sich selten, 2 mal in 5 Minuten.

Die Deutung dieses nach der ersten Suprarenininjektion ganz wie Vagusreizung, nach der 2. wenigstens zum Teil so wirksamen Effekts an den Gallenwegen und am ganzen Magendarmtrakt, wird gegeben durch *Kolm* und *Picks*, sowie *Amslers* Beobachtungen über die inverse vagotrope Wirkung des Adrenalin nach vorheriger Vagusreizung, die



hier ohne Absicht dieses Erfolges 15 Minuten vorher durch Pilocarpin erfolgt war. Ist das Gleichgewicht im vegetativen System zugunsten des einen stark verschoben, so fällt die Trennung in vagotrope und sympathicotrope Pharmaca weg, die nur unter physiologischen Tonusbedingungen des autonomen Systems gilt, und die unter dem Einfluß des gesteigerten Vagustonus herabgeminderte Anspruchsfähigkeit des Sympathicus löst vagische Wirkungen beim Adrenalin aus. Wir werden auf die gleichen Verhältnisse später bei Besprechung der Suprareninwirkung beim Peptonreflex der Gallenwege am Menschen zurückgreifen müssen.

Atropinwirkung an den Gallenwegen.

Das Atropin erscheint allerdings in seiner bekannnten Wirkung als spezieller Vaguslähmer gebunden zu sein an das Vorhandensein des vagisch erregenden Cholins. Aus dem *Magnus*schen Institut machte *Le Heux* im Anschluß an *Weiland* zuerst darauf aufmerksam, aber da im lebenden Tier mit seinem Vorhandensein in genügender Menge zu rechnen ist, so steht der bisher üblichen Deutung der Atropinversuche als Anzeichen einer Vaguslähmung kaum etwas im Wege.

Das erwartete Resultat der Bewegungshemmung trat in allen 4 mit Atropin gemachten Versuchen bei 3 Kaninchen und einer Katze ein.

Experiment Nr. 14. Kaninchen mit Steigrohr in Gallenblase, Operation 6^h beendet.

6^h 8′: Pilocarpin 1 cg intravenös.

6^h 27′: Immer noch lebhafte Magen-Darmperistaltik, Portio duodenalis choledochi für die Dauer einer Minute noch einmal total verengt, auch sonst lebhaftes Peristaltikspiel dauernd sichtbar, oberer Ductus choledochus prall gefüllt, bis 4,5 mm breit, Gallensteigrohrniveau 4 cm.

6^h 30′: Atropin 1 mg intravenös. Sofortiges Aufhören der Peristaltik am Magen und Darm und Sphinctergebiet des Choledochus. Im Gallensteigrohr sinkt das Niveau sofort auf 3, dann 2,7 cm. Die Gallenblase erscheint ein wenig weiter, schlaffer. Der Ductus choledochus bleibt stark gefüllt — noch von der Pilocarpinwirkung her? —, er ist breit, oben 4,5 mm, in der Mitte 3—3,5, dicht vor der Portio duodenalis wieder 4,5 mm. Die oberen 7 mm des Sphinctergebiets erscheinen sehr weit und sind 5—6 mm breit, mit am Anfange sehr breiten, bis $2^1/_2$ mm Gallenschatten erfüllt, dann tritt eine taillenartige Verschmälerung auf 4 mm Breite stärker wie sonst hervor, und auch die dann folgenden von außen erkennbaren 6 mm der Portio duodenalis erscheinen schlaff bis zu 6 mm breit, gut durchblutet.

6^h 40′: Gleiches Bild, aber Ansteigen im Gallensteigrohr auf 5 cm.

6^h 43′: Geringes Einsetzen von Peristaltik an Magen und Darm.

6^h 46′: Galle im Steigrohr angestiegen auf 6 cm, sehr geringe peristaltische Bewegung in der Portio duodenalis des Choledochus. Im ganzen ist diese noch sehr weit und noch stark mit Galle gefüllt, 4—6 mm weit hinein, und sehr interessant ist hier das Vorschieben der wie eine scharfe, spitz zulaufende Zunge aussehenden Gallenfüllung jetzt bei jedem Inspirium deutlich erkennbar um 1—2 mm. Ductus choledochus erscheint jetzt enger, 2—3 mm breit.

Bis 7^h: Ähnliches Bild.



Kontrolle zeigt das Gleiche, auch dabei sofortiger Abfall im Gallensteigrohr von 3 auf 1,8 cm, nachher geringer Anstieg auf 2 cm.

Durchspülung des unteren Ductus choledochus zeigte folgendes:

Experiment Nr. 14a. Katze, decerebriert, es fließen ab Kubikzentimeter pro Minute:

7h 55—59′: 0,9, 1,0, 0,9, 0,9, 0,9. Höhe im Gallensteigrohr 4,8.

8h: 1 mg Atropin intravenös.

8h 0—1′: *0,7, 0,7,* Gallensteigrohrniveau 3,8.

8h 3—10′: 1,2, 1,2, 0,9, 0,9, 1,0, 1,0, 1,0. Gallensteigrohrniveau 3,8.

Also für 2 Minuten leichte Abflußhemmung, dann kurze Beschleunigung, Abfall im Steigrohr.

Der *Tonusabfall in der Gallenblase* ist stest sehr ausgesprochen nach der Atropininjektion wie auch in den Experimenten von *Bainbridge* und *Dale*. Die starke Erweiterung und Erschlaffung der Portio duodenalis, so daß sogar respiratorische Schwankungen der Galle darin sichtbar werden, ist ebenfalls sehr eklatant. Eine Abflußerleichterung scheint nicht damit verbunden zu sein, siehe die erste Hemmung beim Durchströmen und der allmähliche Niveauanstieg im Steigrohr beim ersten Experiment. Das hängt wahrscheinlich mit einer Kontraktion des vordersten Sphincterringes in der Papilla Vateri zusammen, die ich aber nicht für einen Spasmus im eigentlichen Sinne halten möchte, dagegen spricht die Beschleunigung des Abflusses nach der ersten Hemmung im letzten Versuch. Auch am Magen handelt es sich wohl bei dem vom Atropin bewirkten Pylorusschluß nicht um einen Spasmus, denn in auf Anregung des Verfassers vorgenommenen Untersuchungen über Atropinwirkung am menschlichen Röntgenmagen konnte *Lasch* an dieser Klinik stets den dadurch geschlossenen Pylorus durch manuellen Druck der Ingesta gegen ihn zur Eröffnung bringen. Eine Abflußhemmung der Galle wird natürlich im Verein mit der Erschlaffung der Gallenblase und der Lähmung des Peristaltikspiels der oberen Partien des *Oddi*sphincters der Erfolg dieses Schlusses des kleinen Ringsphincters in der Papilla Vateri sein.

Morphiumwirkung auf die Gallenwege.

Wegen der großen praktischen Bedeutung des Morphiums infolge seiner häufigen Verwendung bei Gallensteinkoliken, wurde dieser Versuch unternommen.

Experiment Nr. 13. Kaninchen mit Steigrohr in Gallenblase.

6h 22′: Atropin 1 mg intravenös.

6h 40′: Wirkung ist allmählich abgeklungen, geringe Magen-Darmperistaltik setzt ein, Gallensteigrohrniveau 2,0 cm.

6h 42′: Morphium hydr. 1 cg intravenös.

6h 43—49′: Geringe Antrumperistaltik am Magen, stärker am Duodenum, Stand im Steigrohr wie vorher 2 cm, Ductus Choledochus wie vorher 3,5, 2,5, 3,5 mm breit. An dem Sphinctergebiet aber erscheinen einige Totalkontraktionen 2—3 mal



in der Minute für wenige Sekunden. Es erscheint vor allem in seinem oberen Teile in 6 mm Länge dauernd deutlich verengt gegen vorher. Anstatt 5 mm nur 4 mm breit, bisweilen isolierte Totalkontraktion dieser Partien. Am Magen tritt allmählich eine mäßige Antrumkontraktion ein.

7^h 5′: Stand im Steigrohr gefallen auf 1,6 cm, das sichtbare Sphinctergebiet erscheint im ganzen noch etwas verengt, blaß, aber nie ganz kontrahiert. Der Ductus choledochus ist in seinem mittleren und oberen Gebiet etwas praller und weiter, 4,4, 3,4 mm.

Entsprechend der bekannten Morphinwirkung am Magen (*Magnus*, *von der Velden*, *Holzknecht* und *Olbert*) wo häufig besonders eine Kontraktion des Antrum pylori damit ausgelöst wird, erscheint also auch hier an den Gallengängen eine mäßige Tonussteigerung und auch Totalkontraktion in dem entsprechenden Gebiet der Portio duodenalis Choledochi einzutreten. Daß es dadurch bei dieser Dosis an der Katze noch nicht zu einer Abflußhemmung kam, beweist der Abfall am Gallensteigrohr. Ein völlig zur Erschlaffung der Gallenwege führendes Mittel ist das Morphin also daher nicht, in dem pathologisch-physiologisch sicher recht wichtigen Mündungsteil führt es eher zu einer Kontraktion. Will man seine zentrallähmende Wirkung beim Gallensteinanfall ausnutzen, so wäre Kombination mit Atropin dabei wohl oft das Richtigere um hier an der Mündung des großen Gallenganges gleichzeitig Ruhe zu erzielen.

Einfluß der Durchschneidungen von Vagus und Sympathicus auf die Motilität der Gallenwege.

1. *Die Durchschneidung des Vagus*, die sehr oft bei diesen Experimenten vorgenommen wurde, hatte, am Halse gemacht, nie einen direkt imponierenden Effekt an den Gallenwegen, auch nicht beim decerebrierten Tier. Auch völlige Erschlaffung des Magens wurde hier bei 2 so operierten Fällen im Gegensatz zu *Klee* dabei nicht erlebt. Wirklich auffallende Erscheinungen traten nur bei dem im Anfang beschriebenen Meerschweinchen hervor (Experiment Nr. 1), wo direkt nach der Durchschneidung der Vagusfasern etwa in der Mitte der kleinen Kurvatur des Magens, eine sehr intensive Peristaltik einsetzte, sowohl an dessen Pylorusspartien, wie auch an den Gallenwegen mit schneller Entleerung der Gallenblase. Bei den übrigen Fällen war aber fast stets deutlich bei elektrischer Reizung vor und nach Durchschneidung der Halsvagi nach derselben bei peripherer Stumpfreizung eine viel stärkere Reizantwort auch auf schwächste Ströme im Sinne starker Motilitätssteigerung auch an den Gallenwegen feststellbar, so daß es oft durch dieselbe Stromstärke, die am undurchschnittenen Nerven nur eine Kontraktion der Gallenblase ausgelöst hatte mit Eröffnung und gesteigerter Peristaltik der Portio duodenalis Choledochi, am durchschnittenen peripheren zu partiellen und totalen Portiospasmen mit dauernder Veränderung des ganzen



Sphinctergebiets und Gallenstauung kam, und auch am Magen war an Stelle der früheren bloßen Peristaltiksteigerung dann bisweilen totaler Gastrospasmus der peripheren $^2/_3$ desselben besonders bei den decerebrierten Tieren infolge der da vorhandenen starken Tonisierung des gesamten vegetativen Nervensystems (Sherrington) vorhanden. Der Ausfall, der auch im Vagus verlaufenden bewegungshemmenden Fasern wurde dadurch sehr deutlich demonstriert, denn, daß diese neben den überwiegenden bewegungsfördernden Fasern ebenfalls im Vagus vorhanden sind, müssen wir nach vielen Untersuchungen über Vagusdurchschneidung am Magen (von neueren Autoren *Cannon*, *Page-May*, *Lichtenbelt*, *Mangold*, *Litthauer*) annehmen. Der verhältnismäßig geringe Einfluß der Vagotomie auch auf die mit dieser einfachen hier angewandten Technik übersehbaren Magenbewegungen, kann in Übereinstimmung mit den kürzlich erschienenen eingehenden Arbeiten *Borchers* und *Niedens* bestätigt werden.

2. *Einfluß der Splanchnicusdurchschneidung auf die Bewegung der Gallengänge.* Durchschneidung beider Splanchnici wirkt steigernd auf die Motilität der Gallenwege, ebenso wie auf peristaltische Bewegung am Magen und Darm nach eingeschalteter peripherer Reizung der Splanchnici besonders deutlich und lange Zeit hervortretende duodenale Portiokontraktionen oft synchron der Magen-Antrumperistaltik mit Abfall im Gallenblasensteigrohr zeigen ein der leichten, direkten Vagusreizung sehr ähnliches Bild infolge des dann eintretenen Vagushypertonus (Zeichen des höheren Vagustonus sahen nach Ausschaltung der sympathischen Bahnen am Magen *Klee* und *Nieden* in Gestalt von stärkerer Kontraktion des Antrumgebietes). Auffallend ist dabei eine recht schnelle Entleerung mit Absinken im Steigrohr von 2,5 auf 1 cm in 5 Minuten, ist relative Insuffizienz dabei mitwirksam am Sphincter der Papille?

3. *Einfluß der Splanchnicus- und Vagusdurchschneidung auf die Bewegung der Gallengänge.* An und für sich treten danach keine auffallenden Bewegungsvorgänge auf. Auch der Tonus des Schließmuskels *Oddis* ist noch so weit genügend erhalten, um nach Gallenblasenentleerung eine Neuauffüllung derselben mit zu bewirken. Wie in allen vom vegetativen Nervensystem gesteuerten Organen wird auch an den Gallenwegen in den zahlreich dort vorhandenen Ganglienzellen und Nervenplexus eine gewisse Regulation des Motilitätsablaufes erfolgen, nur ist sie, wenigstens sofort nach der Durchschneidung der Regulatoren, keine vollkommene.

Denn noch mehr tritt die schnelle Gallenblasenentleerung ein bei der nunmehr erfolgenden Reizung der peripheren Vagi. Ganz rapid, in 45—60 Sekunden, erfolgt bei mittelstarker elektrischer Reizung in 3maliger Wiederholung eine Entleerung der Gallenblase, die Steigrohrhöhe sinkt von 2 cm auf 0,5, die Gallenblase schrumpft auf die Hälfte



ihrer vorherigen Größe zusammen, wird blaß, stark eingezogen, besonders im Halsteil, aber ohne Auftreten eigentlicher Peristaltik. Am duodenalen Portiogebiet des Choledochus jedoch erscheint keine sichtbare Veränderung, es ist weit und anscheinend gut durchlässig. Nach Vagotomie am Halse und Splanchnicotomie ruft also die Vagusreizung am peripheren Stumpf eine völlige Insuffizienz des ganzen Sphincter *Oddis* und mit starker Gallenblasenkontraktion hervor, denn diese sturzweise Entleerung der Gallenwege ist nur so zu verstehen. Die Splanchnicotonie wird wohl ähnlich, wie sie am Magen eine relative Pylorusinsuffizienz (*Klee*) auslöst, auch an den Gallenwegen eine Insuffizienz des Sphincters der Papille erzeugen, beim intakten Vagus ist dabei die Kontraktionsfähigkeit der Portio duodenalis erhalten. Durchschneide ich ihn, so tritt überraschenderweise bei Reizung des peripheren Nerven keine Kontraktion der Portio duodenalis mehr ein, sondern neben der Gallenblasenkontraktion deren Erweiterung, wie wir sie bisher nur bei leichter elektrischer Reizung des intakten Vagus sahen.

Diese gesteigerte Entleerungstendenz der von Vagus und Sympathicus isolierten Gallengänge zeigte sich am gleichen Tier auch in folgendem: Nach der totalen Entleerung füllte sich jedesmal die Gallenblase allmählich wieder auf, das Steigrohrniveau stieg wieder an auf 1 cm, ein gewisser Schließungstonus des Sphincter muß also noch bestehen, bei einem leichten Druck auf das Duodenum in der Gegend des Choledochusdurchtritts erfolgt dann sofort Kontraktion der Gallenblase mit Abfall im Steigrohr auf 0,3 cm, also prompte Entleerung. Es handelt sich hier vielleicht um einen bei regelrechter Steuerung durch Vagus und Sympathicus schlummernden intramuralen Reflex der Gallenwege, der auf mechanische Reizung des Mündungsgebiets allein zur Gallenblasenkontraktion und Entleerung führt.

Über eine zweite, anscheinend auch in der *Wand* der Gallengänge verlaufende, *reflexähnliche Erscheinung* sei hier noch kurz berichtet: Bei der Unterbindung des Ductus choledochus, an einer decerebrierten Katze, 1 cm oberhalb des Beginns der duodenalen Portio, traten momentan ein Totalspasmus der sichtbaren Sphincterpartien auf von 12,5 mm auf 10,2 mm, 1 Minute lang anhaltend und bald darauf starke durchschnürende Zirkulärspasmen in der zugehörigen Duodenalpartie für die Dauer von $^1/_2$ Minute. Sobald später die gleiche unterbundene Choledochusstelle etwas mit der Pinzette gekitzelt wurde, waren sofort wieder die gleichen totalen Portio- und Duodenalspasmen zu sehen. Diese Beobachtung ist für pathologische Zustände z. B. Choledochussteine wichtig. Irgend eine Reizung der Gallenwege war sonst nicht vorgenommen, nur die stärkere Tonisierung des vegetativen Nervensystems durch die Decerebration bestand. Beim Einbinden von Kanülen in den Ductus choledochus wurden solche Vorgänge nie beobachtet,

vielleicht war gerade die enge Zuschnürung des Ganges oder das Vorhandensein eines besonders empfindlichen Ganglienzellenhäufchens genau an dieser Unterbindungsstelle dessen Veranlassung.

Vor dem Verlassen des Gebietes der direkten nervösen Beeinflussung der Gallenwege, sei noch ein kurzer Hinweis auf eine Beobachtung einer *Reaktion* der Gallenwege auf *Schmerz* gebracht: Nach Abklingen der Atropinwirkung werden bei einem nichtdecerebrierten Kaninchen die Testikel gepreßt. Sofort erfolgt ohne Einsetzen irgendwelcher Zerrbewegung des Tieres ein Ansteigen im Steigrohr der Gallenblase von 2 auf 2,3 cm, eine intensive Totalkontraktion der Portio duodenalis des Choledochus setzt für wenige Sekunden ein, bleibt dann aber noch 25 Sekunden lang als Spasmus des äußeren Portioteiles bestehen. Intensive Antrumkontraktion am Magen trat gleichzeitig auf. Durch *Pawlow*, *Bickel*, *Magnus*, *Katsch*, *Klee* u. a. kennen wir bereits ausgedehnte Möglichkeiten einer psychischen Beeinflussung des Magen-Darmtrakts; diese sei hinzugefügt, weil sich an dem dabei eingetretenen totalen und partiellen Portiospasmus bei dessen eventuellen längerem Bestehen Möglichkeiten für die Entstehung eines emotionellen Stauungsicterus zeigen.

Über die *Lebergrößen* unter den verschiedenen Bedingungen konnten leider keine exakten Feststellungen gemacht werden, weil diese in zahlreiche Lappen zerfallende Leber der untersuchten Tiere keine exakte Messung zuließ. Nur so viel konnte mit Sicherheit bemerkt werden, daß langdauernde, oft wiederholte Vagusreizungen stets zu einer starken Hyperämie der Leber führten, dies entspräche ja auch der durch *Eiger* festgestellten sekretorischen Funktionssteigerung des Organs bei Vagusreizung, und daß damit oft verbunden erschien eine deutliche Leververgrößerung mit praller Schwellung der einzelnen Lappen.

An der Hand dieser Experimente ließen sich noch eine Anzahl von Erfahrungen sammeln, die für das Zustandekommen des *normalen Gallenentleerungsaktes* nicht ohne Interesse erscheinen.

1. *Der Einfluß der Atmung* auf die Gallenexpulsion. Am deutlichsten kam dies in einem Fall sehr abnormer Bedingungen zum Ausdruck.

Einem Meerschweinchen war das Duodenum eröffnet, um die Papilla duodeni genau zu Gesicht zu bekommen. $^1/_2$ Stunde lang war keine wesentliche Beobachtung zu erheben, die Gallenblase blieb haselnußgroß, mit heller Galle prall gefüllt, gut sichtbar unterhalb des Schwertfortsatzes. Da wird ein bisher nur beim Meerschweinchen von mir gesehener feiner Nerv durchschnitten, der direkt vom Collum der Gallenblase am Rande eines zarten, zwischen Ductus choledochus, Ductus cysticus und Pars media Duodeni in Form eines Vierecks gespannten Bandes etwa zur Pars descendens duodeni zieht und dort bei genauer Präparation anscheinend mit sympathischen, vom Ganglion coeliacum kommenden Ästen in Verbindung steht. Nach dem Schnitt tritt sofort synchrom jedem Inspirium Eröffnung und synchrom jedem Exspirium Schluß der Papillenmündung ein, diese erscheint als schmaler, parallel dem Duodenalverlauf gestellter Schlitz, der



jetzt wie das Spiel der Ureterenmündungen vor dem Cystoskop wirkt. Bei jeder Einatmung und Zwerchfellkontraktion ergießt sich reichlich hellgrüne Galle, die leicht mit einem U-Röhrchen aufgefangen werden kann. Die Gallenblase wird sehr schnell kleiner, nach 5 Minuten ist sie stark auf Untererbsengröße geschrumpft.

Abgesehen von dieser interessanten nach der Nervendurchschneidung eingetretenen Sphincterlähmung — sollten bei der gleichen Lähmung nach Cholecystektomie die Durchschneidung ähnlicher beim Menschen und höher entwickelten Tieren an die Gallengänge gelagerter Nervenbahnen die Ursache sein? — Ist dieses Experiment von großer Beweiskraft für die von *Hofbauer* bereits vertretene Ansicht der Bedeutung der Zwerchfellaktion für die Gallenaustreibung. Der auf die Leber bei der Zwerchfellkontraktion ausgeübte Druck preßt bei jedem Inspirium ihre Gallengänge aus und außerdem läßt das Herabdrücken der Leber gegen die Baucheingeweide bei jedem Inspirium eine Druckerhöhung in den Gallenwegen selbst bei weit eröffneten Abdomen entstehen. Alle Gallenblasensteigrohre zeigten mehr oder minder große respiratorische Schwankungen, am interessantesten traten diese hervor im starken inspiratorischen Anstieg und ebenso großen exspiratorischen Abfall bei der durch zentrale Vagusreizung stark vertieften und verlangsamten Atmung. Bis in das Duodenalgebiet des Choledochus ließen sie sich sogar verfolgen nach der Atropinlähmung dieses Muskelschlauches. Die Bedeutung einer ungehinderten kräftigen und energischen Zwerchfelltätigkeit für die Gallenexpulsion als unterstützendes Moment derselben erscheint durch diese Beobachtungen erwiesen. Ebenso wahrscheinlich erscheint danach auch die Verschlechterung der Gallenaustreibung durch Wegfall dieses Hilfsfaktors etwa durch starke Pleuraadhäsionen, dauernde, sehr oberflächliche Atmung, zu starke abdominale Füllung usw.

2. ***Darmperistaltik***. Die weitgehende Unabhängigkeit der Tätigkeit der Gallengangsmuskulatur von der des Duodenum trotz der anatomisch gerad bei den hier verwandten Tieren noch ziemlich engen Muskelfaserverbindung zwischen Duodenalwand und *Oddis*schem Sphincter ließ sich oft genug feststellen. Aber enge Beziehungen bestehen doch zwischen beiden. Erstens pflegen viele Reize gleichzeitig am Magen-Darmtrakt und Gallengängen Bewegungsvorgänge auszulösen, stets die vagische Erregung, auch der Peptonentleerungsreflex der Gallenwege ruft gesteigerte Darmtätigkeit hervor (*Ellinger*). Zweitens konnten einige Male direkt synchron Kontraktion des Antrum-Pyloriteils des Magens und der Portio duodenalis Choledochi beobachtet werden. Und schließlich trat, nur deutlich allerdings beim Meerschweinchen, oft eine direkte Überpflanzung der ablaufenden starken peristaltischen Wellen des Duodenum auf die ganze Sphincterpartie des Choledochus ein. Diese erschien dabei oft lang, etwas nach unten gezogen durch den



sich kürzenden Zwölffingerdarm, und da diese Kontraktionen stets dicht vor dem Duodenum am Choledochus begannen, war der Eindruck eines direkten, vielleicht auch zum Teil eines passiven Ausgemolkenwerdens des Mündungsgebietes der Gallengänge erweckt.

Daß totale duodenale Kontraktionen im Mündungsgebiet des Choledochus in Übertreibung der Muskelaktion umgekehrt den Abfluß hemmen können, wurde 2 mal gesehen.

Die gesteigerte Peristaltik des Duodenum wird oft von Gallenentleerung durch Anregung der Peristaltik des Sphincter-*Oddis*gebietes des Choledochus begleitet sein, für die Wirkung im Dünndarm angreifender Abführmittel z. B. das Karlsbader Wassers auf die Gallenwege, erscheint diese Beobachtung von Bedeutung.

3. *Wärmeeinwirkung*. Spülte man besonders intensiv die ruhig daliegenden Gallenwege mit 40° warmer physiologischer Kochsalzlösung, so traten oft spontan danach ganz kurz dauernde Zusammenziehungen des Schließmuskels auf und ein wenig Peristaltik desselben. Wenige Ausschübe von Galle schienen also unter der Wärmewirkung stattzufinden. Bei den Durchspülungsversuchen der Choledochusmündung war auch einige Male unter warmer Spülung eine mäßige Abflußbeschleunigung zu sehen. An dem Steigrohr der Gallenblase trat unter gleichen Umständen nur einmal ein geringer Niveauanstieg ein. Eine leichte Anregung der Gallenexpulsion wenigstens im Sphinctergebiet, scheint daher unter Wärmeeinwirkung zu entstehen. Der Erfolg der Behandlung mit heißen Kathaplasmen wäre aber m. E. nicht bloß in der Förderung der Gallenaustreibung zu sehen, sondern wohl öfter, wie es *Lüdin* von Spasmen des Pylorusteils des Magens unter energischer Hitzeeinwirkung nachweisen konnte, in einem Nachlassen pathologisch gesteigerter Kontraktionen auch an den Gallenwegen und besonders am Sphincter *Oddis*, deren Entstehungsmöglichkeit ja durch diese Experimente gezeigt wird.

Fassen wir zusammen, was als Überblick über diese Untersuchungen gesagt werden kann:

1. *Der Motor der Gallenexpulsion* ist zu sehen in der Muskelaktion der Gallenblase, der des oberen Ductus cysticus und des gesamten Sphinctergebietes des Choledochus. Dabei sind als Hilfsfaktoren eventuell mit wirksam: die Windkesselwirkung des prall gefüllten mittleren und oberen Ductus choledochus, die inspiratorische Drucksteigerung in den Gallenwegen als Erfolg der Zwerchfellkontraktion und lebhafte Duodenal- und Magenperistaltik als Auslöser gesteigerter Aktion in der Portio duodenalis des Choledochus.

2. Der als *Sphincter des Choledochus* zuerst von *Oddi* beschriebene verstärkte Muskelapparat in der Wand des unteren Choledochus dicht vor dessen Eintritt in das Duodenum beginnend, schräg durch die



Muskelschicht dieses Darmteils verlaufend und in der Papilla Vateri mündend, ist nicht bloß als „Sphincter" anzusehen. Er ist Träger eines komplizierten Muskelspiels, daß sehr ähnlich dem der gesamten Pyloruspartie des Magens in ein „Antrum", die Portio duodenalis des Choledochus dicht vor und in der Muskelwand des Duodenum befindlich, und einem „Pylorus", den kleinen Sphincterring in der Papille, zerfällt. Beide scheinen unter entgegengesetzter nervöser Steuerung zu stehen, die Portio duodenalis wird erregt durch den Vagus, gelähmt durch den Sympathicus, der Sphincter der Papille wird erregt durch den Sympathicus und gelähmt durch den Vagus. Die obere Partie der Portio duodenalis ist meist geöffnet und mit Galle gefüllt, ihre schnell einsetzende Kontraktion unter gleichzeitiger Erweiterung gefolgt von schneller Verengerung des unteren Teils der Portio duodenalis, wirft ähnlich dem Antrumspiel des Magens in deutlicher, intensiver Peristaltik bei Gallenentleerung durch den geöffneten Papillensphincter die Galle schußweise in das Duodenum. *Die Muskulatur des gesamten Oddischen Sphincters dient daher sowohl als Retensions- wie als Expulsionsmechanismus der Galle in gemeinsamem Zusammenspiel mit den übrigen Gallenwegen, besonders der Blase.*

3. Der *Effekt der Vagusreizung* auf die Gallenwege ist je nach der Stärke des angewandten Reizes *ein sehr verschiedener.*

Leichte elektrische und pharmakologische *Vagusreizung* bewirkt Gallenblasenkontraktion mit deren Verkleinerung, Erweiterung des oberen und mittleren Ductus choledochus, Erweiterung und Auslösung deutlicher Peristaltik im Gesamtgebiet des Sphincter *Oddis.*

Starke elektrische und pharmakologische *Reizung des Vagus* macht allgemeine Steigerung der Muskelaktion an der Gallenblase und Druckerhöhung in derselben, wahrscheinlich Verengerung des Gallenblasenhalses und des oberen Ductus cysticus am Sphinctergebiet mit dauernd mäßiger Kontraktion desselben — Tonussteigerung — und häufigen totalen oder partiellen hinteren oder vorderen Spasmus der Portio duodenalis choledochi. Erweiterung des mittleren und oberen Ductus choledochi und der Gallenblase setzen allmählich dann ein als Zeichen des durch diese Dauerkontraktionsphänomene an der Mündung gehemmten Abflusses.

3. *Sympathicusreizung bewirkt Tonusnachlaß und Bewegungshemmung* der gesamten Gallenwege mit Druckabfall in der Gallenblase und anscheinend Erweiterung des Portio Duodenalisgebietes. Dabei oft bestehende Abflußhemmung wird auf isolierten Schluß des Sphincterringes in der Papille zurückgeführt.

Vaguslähmung durch Atropin bewirkt ein ähnliches Bild, Tonussenkung in der Gallenblase, Peristaltikhemmung und Erweiterung auch des vorher stark vagisch gereizten und dadurch verengten Sphincter-



gebietes und anscheinend manchmal Abflußhemmung auch durch Schluß, aber nicht Spasmus des Sphincterringes in der Papille.

4. *Nervendurchschneidung des Vagus* macht meist keine erhebliche Motilitätsstörung, nur deutlicher verstärkte Erregbarkeit besteht bei Reizung des peripheren Vagus infolge Wegfalls der im Vagus verlaufenden Hemmungen. Reizung des zentralen Vagusstumpfes bewirkte direkt an den Gallenwegen nichts, nur indirekt durch vertiefte und verlangsamte Atmung stärkere respiratorische Druckschwankung in der Gallenblase.

Präganglionäre *Splanchnicusdurchschneidung* machte etwas gesteigerte Peristaltik der Portio duodenalis choledochi und Entleerung der Gallenblase durch erhöhten Vagustonus und vielleicht auch relative Papillensphincterinsuffizienz.

Bei Vagusdurchschneidung und Splanchnicusdurchschneidung treten ohne weitere Reize keine abnormen Bewegungsvorgänge auf, Schlußfähigkeit des Sphinctergebietes bleibt erhalten. Reizung der peripheren Vagus ruft aber dann Sturzentleerung der Gallenwege hervor wegen jetzt völlig mangelnder Schließungstendenz des gesamten Sphinctergebiets bei gleichzeitiger Gallenblasenkontraktion. Diese relative Insuffizienz des gesamten Sphinctergebietes inklusive des Papillensphincters zeigt sich auch in dem dann vorhandenen Lokalreflex schneller Entleerung der Gallengänge bei Druck auf das Choledochusmündungsgebiet.

5. *Die Entleerung der Gallenwege* wird hervorgerufen durch Gallenblasenkontraktionen und Erweiterung mit gesteigerter peristaltischer Funktion des ganzen Sphinctergebietes infolge leichter Vagusreizung. Pepton- und Fettwirkung scheint auf Benutzung eines ähnlichen, auf dem Blut- oder Nervenwege angreifenden Reizes zu beruhen. Die Entleerung kann unterstützt werden durch energische Zwerchfellaktion, lebhafte Dünndarmperistaltik und Wärme. Für therapeutische Interessen ist das nicht ohne Bedeutung.

6. *Die Entleerung der Gallenwege wird verzögert und gehemmt.*

1. *Durch Hyperfunktion der Muskulatur* der Portio duodenalis choledochi mit dauernder, stark tonischer Kontraktion dieses Muskelgebietes unter Zurücktreten der Peristaltik, gesteigert bis zum totalen und partiellen vorderen oder hinteren mit hochgradiger Verschmälerung oder Verkürzung des Sphinctergebietes einhergehenden Spasmus bei starker Vagusreizung, dadurch entsteht Rückstauung der unter Vagusreizung stärkerer sezernierten Galle in dem oberen und mittleren Choledochus und vor allem in der Gallenblase. Die Kontraktionen der Muskulatur der Vesica fellea werden zu frustralen, ihr Innendruck steigt sehr, Verengerung des oberen Ductus cysticus ist unter gleichem Reiz anscheinend vorhanden, er kann außerdem ihre Entleerung hemmen. Es



kann so entstehen die *hypertonische Stauungsgallenblase* bei der hypertonischen Abflußhemmung der Gallenwege durch Kontraktion und Spasmen der duodenalen Portio des Choledochus.

2. *Durch Hypofunktion der Muskulatur* der Gallenwege infolge sympatischer Reizung oder vagischer Lähmung (Atropin) mit Tonussenkung in der Gallenblase, Peristaltik- und Tonuslähmung der Portio duochenalis choledochi mit deren Erweiterung und anscheinend dabei oft geschlossenem Sphincterring in der Papille. Die *hypo- oder atonische Stauungsgallenblase* kann so durch herabgesetzte Funktion der Muskulatur entstehen.

3. *Auf dem Reflexwege.* 1. Durch *Schmerz* war einmal Kontraktion der Portio duodenalis zu erzielen, die zu kürzerer Abflußhemmung führte. 2. Nach *Choledochusunterbindung* trat sofort bei einem decerebrierten Tier als lokaler Gallengangsreflex Spasmus der Portio duodenalis choledochi auf mit folgendem Duodenalkrampf. Durch beide Möglichkeiten könnte eine hypertonische Abflußhemmung zustande kommen bei genügend langem Bestehen derselben.

Die Konsequenzen dieser Beobachtungen für die pathologische Physiologie drängen sich auf, sie zu ziehen, soll Aufgabe der folgenden Arbeit sein.

Literatur.

[1]) *Amsler,* Über inverse Adrenalinwirkung. Pflügers Arch. f. ges. Physiol. **185.** 1920. — [2]) *Aschoff* und *Bacmeister,* Die Cholelithiasis. Jena 1911. — [3]) *Babkin,* Äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Springer, Berlin 1914. — [4]) *Bainbridge* und *Dale,* The contractile mechanisme of the gallblader and its extrinsic nervous control. Journ. of physiol. **33,** 133. 1905. — [5]) *Bayliss* und *Starling,* The mechanisme of pancreatique secretion. Journ. of physiol. **28,** 325. 1902. — [6]) *Berg,* Studien über die Funktion der Gallenblase unter normalen und gewissen abnormen Zuständen. Nord. Med. Arkiv **50** (I), Heft 3. — [7]) *Borchers,* Anteil des Nervus vagus an der motorischen Innervation des Magens im Hinblick auf die operative Therapie von Magenkrankheiten. Brun's Beitr. d. klin. Chirurg. **112,** Heft 3. — [8]) *Courtade* et *Guyon,* Action du Pneumogastrique sur l'excrétion biliaire. Compt. rend. de la soc. de biol. Paris, 1906, S. 399. — [9]) *Doyon,* De l'action exercé porle système nerv. sur l'apparat excrét. de l. bile. Arch. de physiol. **5,** 19. 1896. — [9a]) *Eiger,* Der sekretorische Einfluß des Nervus vag. auf die Gallenabsonderung. Zeitschr. f. Biol. **66.** 1916. — [10]) *Ellinger,* Lymphagoge Wirkung und Gallenabsonderung. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **2.** 1902. — [11]) *Elliot,* The action of Adrenalin. Journ. of physiol. **32,** 40. 1903. — [12]) *Helly,* Die Schließmuskel an den Mündungen der Gallen und Pankreasgänge. Arch. f. mikr. Anat. **54.** — [13]) *Hendrikson,* On the musculatre of the Duodenal Portion of the commun Bile-Ductus and the Sphincter. Anat. Anzeiger 1900, S. 197. — [14]) *Hofbauer,* Zur Pathogenese der Cholelithiasis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24,** 583. 1912. — [15]) *Holzknecht* und *Olbert,* Morphin und Magenmotilität. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1911. — [16]) *Klee,* Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. 1. Der Brechreflex. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128,** 204.

1919. 2. Pylorusinsuffizienz und präpylorischer Gastrospasmus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**, 275. 1919. 3. Zur Atropinfrage. Arch. f. klin. Med. **133**. 1921. — [17]) *Klee* und *Klüpfel*, Experimenteller Beitrag zur Funktion der Gallenblase. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**. 1914. — [18]) *Katsch* und *Friedrich*, Bauchspeichelfluß auf Ätherreiz. Klin. Wochenschr. **1**, 112. 1922. — [19]) *Kohn* und *Pick*, Die Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — [20]) *Kraus, Friedrich*, Ätiologie der gleichmäßigen (spindelförmigen) Ektasie der Speiseröhre. Int. Beitr. z. inn. Med. **1**, 299. — [21]) *Langley*, Das sympathische und verwandte nervöse System der Tiere. Ergebn. d. Physiol. **2** (II), 818. 1903. — [22]) *Le Heux*, Cholin als Hormon der Darmbewegung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 177. 1920. — [23]) *Lichtenbelt*, Die Ursachen des chronischen Magengeschwürs. 1911. — [24]) *Litthauer*, Über die Folgen der Vagusdurchschneidung, insbesondere ihre Wirkung auf die Funktion des Magens. Arch. f. klin. Chirurg. **113**, Heft 3. 1920. — [25]) *Lüdin*, Klinische und experimentelle Untersuchung über die Einwirkung äußerer lokaler Wärmeapplikation auf die Funktionen des Magens. Zeitschr. f. d. ges. Med. **8**, Heft 1—2. — [26]) *Magnus*, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **115**, 316. 1906 und Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 29. — [27]) *Meltzer*, Bemerkungen über Gastralgie, Magenkolik und Kolik im allgemeinen. Arch. f. Verdauungskrankh. **9**, 450. — [28]) *Meyer, H. H.* und *Gottlieb*, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlagen der Arzneibehandlung. Urban und Schwarzenberg. — [29]) *Nieden*, Beitrag zur Ätiologie der akuten Magenlähmung. Eine klinische und experimentelle Studie. Arch. f. klin. Chirurg. **117**, Heft 2. — [30]) *Oddi, R.*, D'une disposition à Sphincter spéciale de l'ouverture du canal choledoque. Arch. ital. di biol. **8**, 317. 1887. — [31]) *Oddi* und *Rosciano*, Arch. ital. di biol. **23**. 1859, zit. nach *Reach*. — [32]) *Oetvös*, Die Atropinreaktion des Pylorus. Arch. f. klin. Med. **136**. 1921. — [33]) *Reach*, Der Schließmuskel des Ductus choledochus in funktioneller Beziehung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **85**, Heft 3 bis 4. 1919 und Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 4. — [34]) *Rost*, Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchung nach Cholecystektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. 1913. — [35]) *Sherrington*, A mammalian spinal preparation. Journ. of physiol. **38**, 375. 1909. On the plastic tonus and proprioceptive reflexes. Journ. of exp. physiol. **2**, 109. Quart. 1909. — [36]) *Stepp*, Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde. Zeitschr. f. klin. Med. **89**. 1920. — [37]) *Velden, v. d.*, Zur Pharmakologie der Magenmotilität. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910. — [38]) *Weiland*, Zur Kenntnis der Entstehung der Darmbewegung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 171. 1912.



(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.
[Direktor: Prof. *G. v. Bergmann*].)

Muskelfunktion, Nervensystem u. Pathologie der Gallenwege.

III. Die Motilitätsneurose der Gallenwege und ihrer Beziehungen zu deren Pathologie, zur Stauung, Entzündung, Steinbildung usw.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 6 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 22. September 1922.*)

In zwei vorausgehenden Arbeiten konnte nachgewiesen werden, in wie starkem Maße die Bewegungsvorgänge der Gallenwege abhängig sind von der Steuerung durch das vegetative Nervensystem, und wie besonders im Schmerzanfall der erkrankten Gallenwege ausgedehnte und intensive motorische Reize ausstrahlend auf die visceralen Nachbarorgane, Magen, Dünn- und Dickdarm neben den auch durch den Phrenicus verlaufenden viscero-sensiblen und viscero-motorischen Reflexen für eine ebenso starke Umstellung der nervösen Steuerung in diesem Reflexspender selbst sprechen. Wie könnte diese Umstellung sich äußern? Der am Magen und Darm so häufig beobachteten intensiven Vagusreizung wird an den Gallenwegen beim Entleerungsvorgang Beschleunigung der Gallenexpulsion mit Kontraktion der Blase und lebhaftem Peristaltikspiel der Duodenalpartie des Choledochus entsprechen, aber in weiterer Steigerung dieser Vorgänge wird es hier genau so wie im Tierexperiment zu einer dauernden stärkeren Kontraktion des Oddisphincters mit Neigung zu schmerzhaftem duodenalen Portiospasmus des Choledochus, Abflußhemmung, stärkerer Füllung und Erweiterung des mittleren Choledochus und vor allem der Gallenblase kommen mit frustraler Dauerkontraktion derselben, und umgekehrt bei Sympathicusreizung oder Vaguslähmung zur Motilitätshemmung, mangelnder Kontraktion der Muskulatur der Gallenwege bei erschlaffter und vergrößerter Gallenblase und wohl auch häufig geschlossenem vordersten Sphincterring der Papilla Vateri. Das hieße, auch durch ein zu wenig an Muskelaktion käme es zur Gallenabflußhemmung.



Wieweit bestehen nun Möglichkeiten, diese Vorgänge am Menschen selbst zu fassen? Die erste wäre eine *funktionelle Prüfung der Entleerung der Gallenwege unter verschiedenen Bedingungen*, ob dabei veränderte Reaktionen weiteres Material für diese Anschauungen beizubringen imstande sind, und die zweite wäre *eine genaue Durchsicht des bisher in Klinik und vor allem auch pathologisch-anatomisch Bekannten*, ob es für oder gegen solche Ansichten spräche.

I. Die Nervös-funktionelle Motilitätsprüfung der Gallenwege.

Die einzig brauchbare Methode für eine funktionelle Motilitätsprüfung der biliären Gänge stellt die von *Stepp* in die klinische Praxis eingeführte Methode der Doudenalsondierung unter Zuhilfenahme des Peptonreflexes der Gallenentleerung dar. Versuche einer röntgenologischen Erfassung dieser Vorgänge mit Hilfe des *Burkhardt-Müller*schen Verfahrens der Einspritzung von kontrastschattengebenden Lösungen wie bei den zur Nieren-Beckendarstellung gebrauchten konzentrierten Brom- oder Jodkalilösungen strandeten schon im Tierexperiment an der schlechten Durchmischung dieser Flüssigkeit mit der schleimhaltigen Galle; Schattenausfall war daher nicht beweisend für Füllungsdefekt, um ganz abzusehen von den wenigstens im Betrieb einer inneren Klinik zu großen Gefahren der Gallenblasenpunktion für den Patienten.

Schon *Stepp* war manchmal eine gewisse Unregelmäßigkeit in dem Ausfall des Gallenentleerungsreflexes nach Peptongaben aufgefallen, eine stärkere noch bei seinem ersten Versuch mit Pilocarpin allein Blasengalle zu bekommen. *J. Rothmann* fand zweimal bei Cholecystitis mit Steinen und Cholangitis, daß nach der Peptoninjektion das vorher erfolgte Abtröpfeln der Lebergalle unterbrochen wurde und sie sieht als Ursache des Phänomens bereits eine erhöhte Erregbarkeit der entzündlichen Gallenwege an, die zu einer stärkeren Kontraktion des Papillenschließmuskels nach der Peptoninjektion führe.

Ein weiterer Ausbau des *Stepp*schen Untersuchungsverfahrens durch Anschluß an die Peptonprüfung von intravenöser Pilocarpininjektion als Vagusreizung im Menge von 0,6—0,8 ctg., je nach dem Körpergewicht des Patienten, von $^3/_4$—1 mg Atropin als Vaguslähmung, und $^3/_4$—1 mg Suprarenin-Höchst intramuskulär als Sympathicusreizung wurde daher versucht, um zu erproben, ob entsprechend den tierexperimentellen Erfahrungen über die Wirkung des vegetativen Nervensystems Befunde dabei zu erheben wären.

Das prinzipiell Unterscheidende dieser Duodenalsondierungsmethode von den Tierexperimenten der *Pawlow*ischen Schule, sowie *Rosts*, *Klee* und *Klüpfels* und den eigenen, ist das dauernde Ausfließen von Lebergalle aus der normalerweise verschlossenen Papilla Vateri infolge des mecha-



nischen Reizes des Sondenknopfes. Daß solche mechanischen Reize auch an den Tieren zur Entleerung der Gallenwege führen können, sahen wir selbst besonders bei den Untersuchungen nach Vagus- und Splanchnicusdurchschneidung. Eine Entleerung dunkler Blasengalle findet auch bei sehr langem Liegen des Sondenknopfes nur selten statt, und in der großen Mehrzahl der Fälle tritt erst eklatant als Erfolg der Peptoninjektion eine stärkere, schußweise Entleerung einer meist deutlich dunkler gefärbten Galle 5—15 Min. nach Einspritzung von 30 ccm einer 5 proz. Witte-Peptonlösung ein. 10—20 Min. nach diesem dann eingetretenen dunkleren Gallenabfluß erfolgte dann eine der oben angeführten intravenösen oder intramuskulären Injektionen zur Untersuchung des Erfolges dieser pharmakologischen Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf die Gallenentleerung.

Zur Technik der Untersuchung sei nur kurz folgendes angegeben: Eingeführt wurde die Sonde nach der von *Holzknecht* und *Lippmann* vorgeschlagenen vereinfachten Methode, mit der wir im allgemeinen gute Erfahrungen sammelten. Eine röntgenologische Kontrolle der richtigen Lagerung des Sondenknopfes im Duodenum wurde in fast allen Fällen vorgenommen. Mißlungen ist die Sondierung nur bei einigen Frauen mit Neigung zu Pylorospasmus und bei einigen Hochgraviden aus verständlichen mechanischen Gründen.

Mikroskopische Untersuchungen mittels des von *J. Rothmann* angegebenen Verfahrens wurden sehr oft vorgenommen, ohne daß wir bei unseren, allerdings meist leichten und mehr den chronischen Formen der Cholecystitis angehörigen Fällen so sichere Resultate im Leukozytenbefund erhalten konnten wie dieser Autor. Für die gerade differentialdiagnostisch interessanten Fälle schien uns daher das Verfahren der mikroskopischen Gallenuntersuchung leider nicht in sehr hohem Maße verwertbar, vor allem, weil wir häufiger in operativ kontrollierten Fällen leichter chronische Cholecystitis mit ausgedehnten Verwachsungen die gelapptkernigen Leukocyten im Sediment vermißten. Über andere bei dieser Gelegenheit erhobene interessante mikroskopische Befunde und über Untersuchungen der so gewonnenen Galle auf Cholesteringehalt wird an anderer Stelle berichtet werden.
Hier bei dieser Gelegenheit erfülle ich noch die angenehme Pflicht, einigen Medizinalpraktikanten der Klinik, den Herren *Georgi*, *Weidemann* und *Isaak*, sowie Herrn cand. med. *Ritter* für ihre ausgedehnte und zum Teil sehr interessierte Hilfe bei der Durchführung dieser Duodenalsondierungen noch einmal bestens zu danken.

Den folgenden Beobachtungsresultaten liegt ein Material von 65 technisch gut geglückten Einzeluntersuchungen zugrunde mit 42 intravenösen Pilocarpininjektionen, 12 intravenösen Atropininjektionen und 11 intramuskulären Suprarenininjektionen. Zehn Fälle des Untersuchungsmaterials wurden wegen nicht ganz einwandfreier Versuchsmethodik, nicht ganz sicherer Lagerung des Sondenknopfes im oberen Duodenum usw. ausgeschieden.

Die Pilocarpinreaktion (*Vagusreizung*) *der Gallenwege unter ihrer Peptonentleerung* zeigte bei dieser Prüfung in 42 Fällen sehr verschiedene Resultate, die durchaus nicht immer in engem Zusammenhang zu stehen schienen mit der seit den Versuchen von *Eppinger* und *Hess*



ja bekannten und vielfach genau studierten verschiedenen Stärke der Allgemeinreaktion, sondern bisweilen gerade im Gegenteil zu einem nur mittelstarken Schweißausbruch und Speichelfluß an den Gallenwegen besonders auffallendes zeigten. Wie wirkt normalerweise die hier mit Absicht möglichst in kleiner Dosis, 0,6—0,8 ctg je nach dem Körpergewicht des Patienten, angewandte intravenöse Pilocarpininjektion? Die Dosis ist so gewählt, daß starke Allgemeinerscheinungen nur sehr selten eintreten — nur dreimal erlebten wir Erbrechen, darunter zweimal bei graviden Frauen —, daß auch der Schweißausbruch meist nur im Gesicht stark erscheint und bisweilen nur als Zeichen seines Beginns an der Haut des Körpers eine stärkere Durchblutung mit einem Gefühl von Wärme verbunden. Der Speichelfluß bleibt manchmal sogar danach aus. Mengen über 100 ccm erlebten wir selten, nur bei besonders vegetativ Stigmatisierten. Das Abklingen des sehr schnell nach intravenöser Gabe eintretenden Reizeffektes erfolgte auch bald. Es beginnt nach 10 Min. und war meist nach 20 Min. völlig abgeschlossen. Gerade wegen dieser geringen Allgemeinerscheinungen erschien die gewählte kleine Dosis als Grenzwert zur Austitrierung pathologischer Wirkungen bei gesteigerter Reizantwort an den Gallenwegen ganz besonders geeignet.

10—20 Min. nachdem deutlich auf die Peptongabe ein erheblicher Abfluß von Galle eingesetzt hatte, wurde das Medikament gegeben. Der Ausfall dieser Pilocarpinreaktion ergab nun, wie zu erwarten war, in der Mehrzahl der untersuchten Fälle nur eine einfache Beschleunigung und Verstärkung der Gallenexpulsion. Der Ausfluß erfolgte oft etwas schneller, mehr stoßweise, 3—5 cbm wurden dann bisweilen in 2—3 Min. entleert, einige Male kamen auch größere Schübe dunkelbrauner Galle mit Pausen völligen Stagnierens dazwischen von einer halben Minute dazwischen vor, einige Male trat nach der Pilocarpininjektion erst die Ausscheidung wirklich tiefdunkler, bernsteinfarbner Galle auf, so daß man deutlich den Eindruck hatte, wie durch diese leichte Vagusreizung erst die vorher durch das Pepton noch nicht völlig ausgelöste Gallenblasenkontraktion in Gang geriet. Wir haben es daher später in unserer Klinik immer vorgezogen, wenn wir z. B. zur mikroskopischen oder chemischen Untersuchung sicher Blasengalle erhalten wollten, Pepton und Pilocarpin in der hier verwandten Methodik zu kombinieren und können dies Verfahren empfehlen. Der entleerte Duodenalsaft blieb nach der Pilocarpininjektion in den ersten 20 Min. meist frei von Beimengungen durch Magenschleim. Bei manchen der hier zu der Normalform gerechneten Patienten traten neben der schon angegebenen kurzen Pause zwischen schubweisen Gallenentleerungen gleich am Anfang nach der Pilocarpininjektion eine kurze Stockung auf, meist war diese aber nicht da, sondern es erfolgte



gleich nach der Injektion, zusammen mit der Rötung des Gesichtes, prompt eine schußweise Entleerung der Galle. Jedoch bei einer größeren Anzahl war zuerst für $^1/_2$—1, bisweilen bis zu 3 Min. dies völlige Aufhören des Abflusses ausgeprägt, welches dann meist von verstärkter schubweiser Entleerung gefolgt war. *Diese Pause am Beginn der Gallenentleerung erschien im Laufe der Untersuchungen als höchst beachtenswert*, da sie in verschiedenster Zeitdauer von wenigen Sekunden bis zu der von 10—20 Min. auftrat, und ihr messen wir bei der Bewertung der Resultate und der funktionellen Prüfung der Gallenwege auf Vagusreiz, die größte Bedeutung zu. Der Peptonentleerungsreflex beruht, *Ellinger* hat dies als erster nachgewiesen, auf einer Kontraktion der Gallenblase und Eröffnung des *Odd*ischen Sphinctergebietes. Er wirkt also wie ein leichter Vagusreiz an und für sich; füge ich diesem noch in weiterer Addition des gleichen Reizes eine intravenöse Pilocarpingabe hinzu, so werde ich durch die Summierung beider entweder eine beschleunigte Entleerung der Gallenwege erzielen durch besonders intensive Gallenblasenkontraktion und stärkere Austreibungsperistaltik, oder entsprechend den früher geschilderten tierexperimentellen Erfahrungen als Erfolg dieser verstärkten Vagusreizung zuerst eine Dauerkontraktion des Portiogebietes mit Neigung zu völligem Verschluß desselben, Abflußhemmung der Galle sowie vergebliche Kontraktion der sich weiter kontrahierenden Gallenblase. Dieser Krampfverschluß des ganzen *Odd*ischen Sphincters wird bei gleicher, auch dem Körpergewicht jedesmal angepaßter Pilocarpin- und Peptongabe nur eintreten bei den in den nervösen Regulationsapparaten der Gallenwegsmotilität besonders ansprechbaren oder bereits durch irgendwelche lokale Organerkrankung der Gallenwege (Stein, Entzündung) zu besonders solchen Krampfverschluß des *Odd*ischen Sphinctergebietes Disponierten. Wir werden daher aus dem Eintreten dieser *verstärkten „initialen Gallenabflußhemmung“* nach einer kleinen Pilocarpindosis schließen können auf verstärkte Schlußtendenz und erhöhten Tonus der Portio duodenalis Choledochi oder erhöhte Labilität der nervösen Regulationsmechanismen entweder der Gallenwege allein oder im ganzen vegetativen Nervensystem besonders dem parasympathischen. Dementsprechend wurde also dieser initialen Gallenabflußhemmung die größte Aufmerksamkeit geschenkt. Teilen wir unser Material nach diesem Gesichtspunkt ein, so finden wir:

1. *Eine normale Pilocarpinreaktion mit Beschleunigung der Gallenexpulsion oder ganz kurzer Hemmung derselben bis zu 3 Minuten*, nach vorausgegangener intraduodenaler Peptongabe, im ganzen 22 mal unter 42 Fällen. Diese Normalreaktionen fanden sich bei 7 Kranken mit einfachem infektiösem Ikterus, 3 mal bei Gesunden, 5 mal bei Patienten mit abgelaufener Erkrankung wie Polyathritis rheumatica,



Pyelitis, Magenneurose, Migräne, 2 mal bei gesunden Frauen im 6. und 7. Schwangerschaftsmonat und 5 mal bei Fällen mit Erkrankung der Gallenwege (1 mal chronische Cholecystitis mit multiplen Bilirubinkalk-Konkrementen, 1 mal bei nach der Anamnese sicheren Cholelitiasis, 2 mal leichter chronischer Cholecystitis und 1 mal Gallenblasenneurose). Wir sahen also auch bei sicherer Gallenblasenerkrankung 5 mal eine normale und einfach beschleunigte Entleerung der Gallenwege nach leichter pharmakologischer Vagusreizung. Aber sehr interessant war, wie als einziger unter allen Geprüften dieser ersten Gruppe zwei dieser Gallenblasenkranken, ein operativ kontrollierter Fall mit nur leicht entzündeter Steinblase ohne irgendwelche Verwachsungen mit der Umgebung und ein Fall mit jahrelangem Gallenstein-Kolikattaken nach der Pilocarpininjektion deutlich *heftige Schmerzen* angaben unter gleichzeitiger Entleerung dunkler Blasengalle, dieser Schmerz erschien daher durch die Entleerungskontraktion veranlaßt bei den beiden Gallensteinkranken, Zerrungen an den Verwachsungen kamen nach dem operativen Befund in dem einen Fall nicht in Frage, also war hier wohl nur die energische Zusammenziehung der Muskulatur das schmerzauslösende Moment.

2. *Eine initiale Gallenabflußhemmung* von 3—5 Min. nach der Pilocarpininjektion beim Pepton-Gallenabfluß wurde beobachtet bei 6 Fällen.

Diese setzen sich zusammen: 1. aus 2 Cholecystitiskranken, die eine wurde operativ kontrolliert, die andere mit typischem Schmerz, Ikterus und Fieber; 2. aus 3 graviden Frauen, die erste im 5. Schwangerschaftsmonat mit leichter Darmneurose, die zweite ebenfalls im 5. Schwangerschaftsmonat mit leichtem kurzdauerndem Ikterus, die dritte eine im 10. Schwangerschaftsmonat, ebenfalls mit leichtem Ikterus; 3. einer stark vegetativ stigmatisierten Patientin, mit einem emotionellen, nach heftiger Szene mit dem Ehemann aufgetretenen, nur wenige Tage anhaltendem Ikterus, der rein psychogen erschien.

3. Eine initiale Gallenabflußhemmung von über 5 Minuten wurde beobachtet bei 14 Patienten. Von diesen waren:

Cholecystitiden 6, mit je einer Pause von $5^1/_2$, 7, 7, 9 und 17 Minuten. 3 von ihnen wurden operativ kontrolliert;

1 Fall von kleinen Choledochussteinen mit Ikterus, mit einer Pause von 6 Minuten;

1 Fall mit Ikterus und reichlich Lamblia intestinalis im Duodenalsaft, das hier öfter gefundene Krankheitsbild wird an anderer Stelle genau beschrieben, mit 7 Minuten Pause;

1 Fall mit einfachem infektiösem Ikterus bei einem hochgradig vegetativ stigmatisierten Menschen mit 10 Minuten Pause;

5 Gravidae, völlig gesund oder nach abgelaufenen anderen Erkrankungen wie Grippe, Pyelitis, eine im 3. Monat mit 10 Minuten Pause, eine im 4. Monat mit 20 Minuten Pause, eine im 5. Monat mit 7 Minuten Pause, eine im 7. Monat mit 12 Minuten Pause, eine im 9. Monat mit 7 Minuten langer Pause, nachdem hier ausnahmsweise vorher über 3 Minuten lang ein Weiterfließen unter gleichzeitigem Erbrechen stattgefunden hatte.



Zur genauen Demonstration der Art des Auftretens solcher initialen Gallenabflußhemmungen sei noch kurz ein Auszug aus einem Protokoll mitgeteilt.

13. II. 1922: Helene H., 19 Jahre alt, Gravidität im 4.—5. Monat, abgelaufene leichte Grippe.

10^h 30′: Beginn der Duodenalsondierung.

11^h 15′: Es fließt etwas hellgrüne, alkalisch reagierende, klare Flüssigkeit.

11^h 20′: Röntgenkontrolle. Sonde liegt gut, Knopf im mittleren Duodenum.

11^h 30′: Bis jetzt fließen im ganzen ziemlich gleichmäßig tropfend 8 ccm hellgrünen gallenhaltigen Duodenalsaftes.

11^h 31′: Pepton, 5 proz., 30 ccm, werden in den Schlauch injiziert, beim Rücksaugen mit der Spritze kommen nur wenige Tropfen der Peptonlösung zurück, ein Zeichen, daß diese mit größter Wahrscheinlichkeit in das Duodenum und nicht in den Magen injiziert ist.

11^h 35′: Es fließt wieder hellgrüne klare Galle.

11^h 37—40′: Es fließt jetzt deutlich dunkler gefärbte, bernsteinfarbene Galle, allmählich tropfen im ganzen 3 ccm.

11^h 40—54′: Dauernd in gleichem Tempo weiter, jetzt tropft sehr dunkle ab, im ganzen 5 ccm.

11^h 55′: Pilocarpin 0,75 cg intravenös.

12^h: Der Gallenabfluß hat seit der Injektion aufgehört, nur 2 Tropfen entleerten sich noch aus dem Schlauche, geringer Schweißausbruch, wenig Speichelfluß.

12^h 2′: Weiteres Stocken des Gallenabflusses.

12^h 3′: Plötzlich ein starker Schuß sehr dunkler Galle, in 1 Minute 2 ccm.

12^h 13′: In 10 Minuten wurden 15 ccm zum Teil etwas hellerer Galle entleert, besonders im Anfang ausgesprochen schußweise.

12^h 20′: Noch 3 ccm Galle langsamer tropfend entleert. Abschluß der Untersuchung.

In ähnlicher Weise spielte sich auch bei vielen der Gallenerkrankungen die initiale Gallenabflußhemmung ab. Einmal trat gerade im Augenblick des Aufhörens des Gallenabflusses nach der Pilocarpininjektion ein heftiger Schmerz in der Gallenblasengegend und hinten rechts neben dem 2. Lendenwirbel ein für die Dauer der Abflußstockung bei einer allerdings sehr empfindlichen Patientin mit operativ nachgewiesener leichter chronischer Cholescystitis. Der Krampfschmerz an Choledochusmündung und Gallenblase durch vagisch ausgelöste intensive Muskelkontraktion!

Die verschieden starke Reaktion auf die gleich starke pharmakologische Vagusreizung geht aus diesen Untersuchungen klar hervor und zwar fällt auf, daß wir unter den als starke Reizwirkung mit 3—5 oder über 5—20 Min. andauernden Fällen von *längerer initialer Gallenabflußhemmung zwei Gruppen* finden:

1. *Erkrankungen der Gallenwege*, 9 mal unter 14 untersuchten Fällen, zu ihnen wird gerechnet ferner noch ein Fall von Ikterus mit sehr großen Massen von Lamblia indestinalis im Duodenum und ein Fall von kurz dauerndem, wahrscheinlich emotionellem Ikterus.

2. *Die Gravidität*, und zwar nicht bloß in den letzten Monaten der Schwangerschaft, sondern bereits im 3. und 4., wo irgendwelche mecha-



nischen Kompressionen durch den Ikterus sicher nicht in Betracht kommen können, im ganzen 8mal unter 10 technisch einwandfrei untersuchten schwangeren Frauen.

3. Schließlich noch ein Fall von infektiösem Ikterus mit Leukopenie, großer Milz, von der hier epidemisch daran erkrankten Schutzpolizei, mit ausgesprochenen Zeichen einer *allgemeinen vegetativen Neurose*: Leichtem Exophthalmus, weiter Pupille, Bradychardie, Hyperhydrosis manum et pedum, starkem Dermographismus usw.

Die Folgerungen aus diesen Befunden sollen erst später gezogen werden.

Vorläufig sei noch auf ein interessantes anderes Moment bei diesen Pilocarpinprüfungen aufmerksam gemacht. Klinische Erfahrungen: Auftreten von akuter Cholecystitis und von Gallensteinattaken an einigen Frauen unseres Materials gerade während des Unwohlseins veranlaßten zu der Untersuchung und der Beobachtung, daß gerade am Beginn der *Menstruation* eine sonst nicht vorhandene initiale Gallenblasenflußhemmung auftreten kann. Untersucht wurden zu diesem Zwecke vier Frauen.

Fall 1: Gesundes 20jähriges Mädchen, ergab 8 Tage vor der Menstruation nach Pilocarpin initiale Gallenabflußhemmung von 1 Minute, am 1. Menstruationstage nach Pilocarpin in den ersten 2 Minuten noch 3 starke Schübe in Pausen von $^1/_2$ Minute, im ganzen 1,5 ccm, dann *Pause von 13 Minuten*, dann in großen, 1—3 ccm enthaltenden Schüben große Menge Galle.

Fall 2: Abgelaufene Pyelitis bei einer 23jährigen, 10 Tage vor der Menstruation normaler Gallenabfluß, das Mal am 2. Menstruationstage zuerst nach Pepton überhaupt nichts, nach Pilocarpin in 3 Minuten $^1/_2$ ccm, dann *15 Minuten lange Pause*, schließlich nach 15 Minuten 1 ccm. Röntgenologisch gute Lage des Sondenknopfes im Duodenum, also überhaupt starke Abflußhemmung.

Fall 3: Abgelaufene Bronchitis. Bei erster Prüfung normaler beschleunigter Abfluß, bei zweiter Prüfung am 1. Menstruationstage *2 Minuten lang völliges Sistieren*, dann überhaupt viel geringerer Abfluß wie bei der ersten Prüfung.

Fall 4: Migräne. Bei erster Prüfung Pause von $2^1/_2$ Minuten, bei zweiter Prüfung am 1. Menstruationstag *6 Minuten lang initiale Hemmung*, dann reichlicher Gallenfluß.

Eine Änderung des Gallenabflusses im Sinne einer ausgesprochenen initialen Abflußhemmung trat also bei den vorher normalen Fällen stets ein, am schlechtesten ausgeprägt bei Fall 3 mit 2 Min. Pause, stärker bei 4 mit 6 Min. und 1 mit 13 Min. Pause. Fast völlig gehemmt zu sein schien der Abfluß überhaupt am Menstruationstage bei Fall 2, einem zarten, asthenischen vegetativ stigmatisierten Menschen.

Wichtige funktionelle Unterschiede im Sinne einer verstärkten Reizantwort bei Pilocarpinprüfung des Peptongallenentleerungsreflexes mit ausgeprägter initialer Gallenabflußhemmung durch einen zeitweisen Krampfverschluß des Oddischen Sphincters waren also zu konstatieren: bei Erkrankungen der Gallenwege, in der Gravidität, während der Men-



Pilocarpinbeeinflussung des Peptongallenentleerungsreflexes.

	Schnell. Abfluß	Init. Pause v. 3—5 Min.	Init. Pause über 5 Min.
Normale	15	—	1 vegetativ stigmatisiert
Erkrankung d. Gallenwege.	5	3	8
Gravidität	2	4	5 + 1 post partum
Menstruation	—	2	2

struation und selten bei vegetativ Stigmatisierten. Eine Neigung zu verstärktem Schluß der Portio duodenalis überhaupt können wir also häufig unter den gleichen Umständen annehmen. Gehen wir aber vorläufig auf die Ergebnisse der anderen pharmakologischen Prüfungen der nervösen Steuerung des Gallenwege über.

2. *Der Peptonentleerungsreflex der Gallenwege unter Atropinbeeinflussung.* Diese pharmakologische Vaguslähmung zeigte dasselbe Bild wie im Tierexperiment (*Bainbridge* and *Dale*, *Courtade* et *Guyon*, *Westphal*): Aufhören der Kontraktion der Gallenblase und Erschlaffung derselben, wahrscheinlich auch Schluß des kleinen Papillensphincters und dadurch plötzliches Aufhören der vorher in vollem Gang befindlichen Gallenexpulsion nach der intravenösen Gabe von 1 mg Atropin bei 10 so untersuchten Fällen 1—2—5 Min. nach der Injektion. Diese Stagnation des Abflusses dauerte stets ziemlich lange an, 20—30 Min. wurde meist noch der Duodenalschlauch liegen gelassen, ohne daß wiederum Gallenabfluß eingesetzt hätte. Der rein mechanisch wirkende Reflex der Duodenalsonde auf die Entleerung heller Lebergalle war also auch nicht mehr wirksam, das spricht auch sehr für einen Kontraktionszustand des vordersten Sphincterrings in der Papilla Vateri. Außerdem ist vielleicht auch die Gallensekretion der Leber selbst unter starker Atropinwirkung gehemmt. Dreimal war vorher Pilocarpin gegeben, die dadurch beschleunigte Entleerung wurde auch durch das Atropin stets prompt unterbrochen. Auch einer der oben erwähnten durch Pilocarpin bei einer Cholelithiasiskranken ausgelöste Schmerzanfall konnte durch die intravenöse Atropingabe sofort beendigt werden, das entspricht den früher geschilderten guten Erfahrungen mit diesem Vaguslähmer bei den Gallenkoliken.

Nur zweimal wurde nach Atropin ein allerdings deutlich verlangsamtes Weitertröpfeln von Galle bemerkt; einmal bei einer sehr fettleibigen Cholecystitiskranken, wo eine intravenöse Gabe des Medikaments wegen zu versteckter Venen nicht möglich war, hier tropften in den folgenden 15 Minuten noch sehr verlangsamt 2 ccm Galle, das lag hier wohl an der anderen schwächer und langsamer wirkenden Applikationsart. Interessanter ist das verlangsamte Weitertröpfeln von 2 ccm in 10 Minuten nach intravenöser Atropingabe bei einer im 7. Graviditätsmonat befindlichen Frau, die auf Pilocarpin eine sehr starke Reaktion mit 12 Minuten



dauernder initialer Gallenabflußhemmung aufwies, auf Atropin diese sehr schwache Reaktion; vielleicht handelt es sich hier einmal wirklich um einen nervös-funktionell so gearteten Fall mit erhöhter Ansprechbarkeit auf Reize aber verringerter Lähmbarkeit in den vom Vagus fördernd beeinflußten Nervenapparaten der Gallenwege, einer lokalen Vagotonie im eigentlichen Sinne des Wortes. Daß gerade eine Gravida diese Ausnahme aufwies, ist für unsere Auffassung von der Umschaltung des vegetativen Nervensystems während der Gravidität nicht ohne Interesse.

Vorherige reichliche Atropingaben können in gleicher Weise auf die Motilität der Gallenwege hemmend wirken, das zeigt ein Fall einer mit Beschwerden nur leichter Cholecystitis eingelieferte Schwangeren im 6. Graviditätsmonat.

Hier waren bis zum Versuchstage täglich 3 mg Atropin per os gegeben. Bei der Duodenalsondierung erfolgte Abfluß heller Lebergalle auch nach Peptongabe, der Peptonentleerungsreflex blieb aber aus, erst nachdem 20 Minuten später Pilocarpin intravenös gegeben wurde, erfolgte plötzlich Entleerung tief schwarzbrauner Blasengalle im ganzen von 15 ccm, in der sich mikroskopisch massenhaft Bilirubinkalkniederschläge nachweisen ließen. Die Stagnation des Gallenabflusses unter Atropin hatte vielleicht deren Bildung beschleunigt, eine hypotonische Stauungsgallenblase daher vielleicht die Ursache solcher beginnenden Konkrementbildung!

Atropin unterbricht also den Peptongallen-Entleerungsreflex, verhindert ihn auch bei vorheriger Gabe, bringt sogar den Lebergallenabfluß zum Stehen und beseitigt durch Pilocarpin ausgelöste Kontraktionsschmerzen der Gallenwege. Die pharmakologische Vaguslähmung erweist sich also auch beim Menschen als ausgesprochener Hemmer der Muskeltätigkeit der Gallenwege und veranlaßt wahrscheinlich auch an ihnen Schluß des vordersten Sphincterrings der Papilla Vateri.

Die pharmakologische Sympathicusreizung durch Suprarenin beim Pepton-Gallenentleerungsreflex rief beim Menschen nicht die nach den tierexperimentellen Erfahrungen zu erwartende Gallenabflußhemmung hervor. Elfmal wurde Suprarenin-Höchst intramuskulär $^3/_4$—1 mg gegeben, nie intravenös, wegen seiner dann zu intensiven Allgemeinwirkung. Fast stets erfolgte danach weiter ein uncharakteristisches Tröpfeln, keine Schübe, nie besondere Beschleunigung, nie Stagnation. Nur ein Fall macht durch seine auffallende Wirkung eine dafür um so bedeutendere Ausnahme. Eine stark ikterische Frau mit großer Leber, mäßigem Schmerz hinten rechts neben dem 2. Lendenwirbel, acholischen Stuhlgängen, zeigte bei $1^1/_2$stündiger richtiger Lage des Duodenalschlauches auch nach Peptongabe keinen Gallenabfluß. Es wird 1 mg Suprarenin intramuskulär gegeben, 8 Min. später gehen plötzlich einige Tropfen sehr dunkler Galle aus dem Schlauche ab, in den nächsten Minuten folgen weitere, im ganzen 2 cbm. Dann hört der Gallenabfluß wieder auf. Aber vom nächsten Tage ab sind die Stuhlgänge wieder braun, der Ikterus läßt schnell nach und ist nach 10 Tagen



geschwunden. 14 Tage später bei der Operation wurde ein kleines Konkrement dicht vor der Portio duodenalis gefunden. Der plötzliche Abgang von Galle, das Aufhören des Stauungsikterus nach der Suprarenininjektion ist hier nur durch eine Eröffnung des vorher krampfhaft verschlossenen Sphincter-Oddigebietes zu erklären, wahrscheinlich durch Beseitigung der vorher durch das davorlagernde Konkrement erzeugten Spasmus der Portio duodenalis, entsprechend der tierexperimentellen Erfahrung, die eine prompte Erweiterung dieses Gebietes unter Sympathicusreizung aufwies.

Daß die Motilitätshemmung nach intramuskulärer Suprareningabe an Menschen nicht deutlich in Erscheinung tritt, liegt vielleicht 1. an der zu langsam wirkenden intramuskulären Applikation, aber wohl noch mehr an der vorherigen Beeinflussung der Gallenwegsmotilität ähnlich dem Reizeffekt des vagalen durch das Pepton. Der Sympathicusreiz wird durch diesen vorausgegangenen Vagusreiz umgeschaltet entsprechend den Beobachtungen von *Kolm* und *Pick*, so kommt es nicht zur Unterbrechung des Peptonentleerungsreflexes vielleicht infolge einer inversen vagotropen Adrenalinreaktion.

II. Die Gallensteinkolik und ihre Beziehungen zum vegetativen Nervensystem.

Im ersten Teil dieser Arbeit mitgeteilte Untersuchungen zahlreicher Patienten im Schmerzanfall der Gallenwege zeigten, wie starke, nach Art eines intensiven vagischen Reizeffektes ausgelöste Bewegungssteigerungen fast immer dabei sichtbar werden am Magen in Form eines totalen Gastrospasmus und partiellen Antrumspasmus (auch *Schlesinger*, *Lüdin*, *Smith*) oder als Magensperren am Isthmus ventriculi Aschoffs oder als einfache Hyperperistaltik (auch *Kreuzfuchs*, *Groedel*), am Dünndarm als Steigerung der Peristaltik bis zum großen Peristaltikrutsch, am Dickdarm meist als Neigung zu intensiver Haustrenbildung mit Obstipation. Nur einmal wurde gerade das Gegenteil, eine absolute Hemmung der Magenmotilität mit isoliertem Pylorusschluß gleich einer intensiven Sympathicusreizung 6 Stunden lang beobachtet. Es lag daher nahe, im Tierexperiment am Quellorgan dieser starken, im vegetativen Nervensystem verlaufenden Reize einmal die gleichen wirksam werden zu lassen nach Einführung eines kleinen, gallensteinähnlichen Fremdkörpers in die Gallenwege. Dieser Versuch einer Imitation der Gallensteinkolik wurde an zwei Kaninchen vorgenommen gleichzeitig unter Beachtung therapeutischer Möglichkeiten.

Experiment Nr. 1: Erwachsenes Kaninchen, Vagi am Halse freipräpariert, Freilegung der Gallenwege in der früher geschilderten Weise.

Nach Einführung eines kleinen Steinchens durch einen kurzen Schnitt in



der Gallenblasenkuppe wird bei leichter Vagusreizung nichts Abnormes an den Gallenwegen bemerkt, nur das Bild der üblichen Abflußbeschleunigung. Dann wird durch einen kleinen Schnitt im oberen Drittel des *Ductus choledochus* dort ein gut in seinem Lumen beweglicher *Stein*, ein kleiner, länglicher Kiesel von 2,5 : 2 : 1,5 mm Größe, *eingeschoben*, der Schlitz wieder geschlossen und der Fremdkörper bis dicht vor die Portio duodenalis choledochi vorgeschoben. Er schimmert hier nur undeutlich durch 5 mm vor dem Beginn des Sphincters. Dann erfolgt *faradische Vagusreizung* mit ganz schwachem, nur an den Lippen gerade fühlbarem Strom. In demselben Moment legt sich die Wand des Ductus choledochus ganz eng, abblassend um den Stein, so daß dieser jetzt sehr plastisch in der so entstandenen *Choledochustaille* hervortritt. Zum Duodenum zu erscheint der Choledochus danach ein wenig verschmälert, 1,5 gegen 2 mm vorher. An der Portio duodenalis werden keine auffallenden Veränderungen sichtbar, sie ist meist offen, für einige Sekunden Dauer tritt am Ende der 1 Minute anhaltenden Reizung ein Totalspasmus auf. Nach der Reizung wieder das gleiche Bild wie vor ihr. Bei erneuter, mittelstarker elektrischer Vagusreizung wieder Kontraktion des Choledochus um das Steinchen und dieses Mal für 10 Sekunden Totalspasmus der Portio duodenalis Choledochi.

10 Minuten später: 1 ctg Pilocarpin intravenös, der bis zum Beginn der Portio duodenalis inzwischen gewanderte Stein wird sofort nach der Injektion 1 cm weit zurückgeschoben. Um ihn dauernd enge Kontraktion des Choledochus. Sofort setzt eine totale Constriction der ganzen Portio duodenalis für 70 Sekunden ein. Sie läßt dann etwas nach, aber oft wiederholt treten in den nächsten 10 Minuten solche totalen und auch partielle vordere und hintere Spasmen der Portio duodenalis auf, im großen und ganzen erscheint das Sphinctergebiet daher stets verengt. Gleichzeitig lebhafte Magen-Darmperistaltik.

10 Minuten später: 1 mg Atropin intravenös. Sofortige Erweiterung der Portio duodenalis, die Choledochuskontraktion um den Stein hört sofort auf, er ist im erweiterten und erschlafften großen Gallengang kaum noch erkennbar. Auch durch stärkeres Hin- und Herschieben des Steines ist keine Kontraktion um ihn herum zu erzielen.

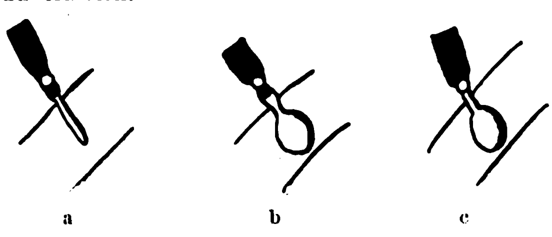


Abb. 1. Steinchen im Mündungsgebiet des Ductus choledochus vom Kaninchen bei Vagusreizung mit Kontraktion um den Stein und bei a totalem Portiospasmus, b mäßigem, c völligem oberen Portiospasmus.

Experiment Nr. 2: Kaninchen, männlich, ausgewachsen, grau.

16. XII. 1921. 4h 45′: Beginn der vorbereitenden Operation. Präparation der Vagi am Halse, Einbindung von Kanüle in linke Vena jugularis. Laparotomie, Einführung von verschiedenen hirsekorngroßen Steinchen in den eröffneten Fundus der Gallenblase, Einbindung von Steigrohr in Gallenblasenfundus. Es blutet aus dem Schnitt etwas in Steigrohr und Gallenblase hinein, daher exakte Druckmessung nicht möglich.

5h 34′: Pilocarpin $^3/_4$ ctg intravenös.

5h 39′: Sehr lebhafte Peristaltik des gesamten Magen-Darmgebiets, an den Gallenwegen ebenfalls sehr lebhafte Peristaltik, sichtbar im gesamten Gebiet der Portio duodenalis, und Totalkontraktionen derselben, aber nur kurz dauernde, bis zu 2 Sekunden, keine wesentlichen Anstiege im Steigrohr.

5h 45′: Einführung eines der Weite des Choledochus entsprechenden kleinen Kiesels in diesen an der Grenze vom oberen zum mittleren Drittel. Von dort

Hinunterschieben des Steinchens bis zum Duodenum. Naht des Ligamentum heptoduodenale und des Ductus choledochus an der Einführungsstelle.

6^h: Solange die Pilocarpinwirkung noch lebhaft wirksam ist, Kontraktion der Choledochusmuskulatur, besonders am Anfang der Portio duodenalis; vor allem beim Liegen des Steins vor dem Duodenalrand dauernd mittelstarke Kontraktionen, besonders dicht vor ihm peripherwärts, in etwa 2 mm langem Gebiete.

6^h 4′: Gallenblase immer noch wie früher, keine Drucksteigerung im Rohr wohl wegen Verstopfung desselben durch die Blutung, keine besonderen Abblassungen in ihrem Cysticusteil. Mittelstarke, immer noch etwas lebhafte Peristaltik am Magen. An den Gallenwegen keine Besonderheiten, Ductus choledochus weit, der in seiner Nähe befindliche Stein scheint sehr gut beweglich, etwas verschwommen in der Galle.

6^h 5′: Stein wird bis zu der Mitte des Ductus choledochus von außen durch Druck nach oben geschoben, bis etwa 5 mm oberhalb des Beginns der Portio duodenalis.

6^h 10′: Er wird in etwa 4 Minuten 5 mm weit nach abwärts bewegt, ohne daß oberhalb krampfhafte peristaltische Einschnürungen der Gallengangmuskulatur sichtbar werden. Nur erscheint meist der Ductus choledochus oberhalb des Steinchens etwas praller gefüllt.

Druck der sezernierten Galle und Atmung befördern ihn anscheinend allein hinunter.

Bis 6^h 12′: Weiterbewegung des Steinchens um etwa 5 mm, etwas langsamer und etwas ansteigend nach dem Duodenum zu, dort bleibt 5 mm vor dem Duodenalrand entfernt der Stein vorläufig liegen.

6^h 17′: $^1/_2$ ctg Pilocarpin intravenös.

6^h 22′: Um den Stein herum eine etwas stärkere Kontraktion, so daß dieser, von blasser Muskulatur eng umschlossen, deutlich hervortritt. Oberhalb des Steines Erweiterung der Gallenwege mit deutlicher Stauung von dunklerer Galle, am Beginn der Portio duodenalis, vielleicht zum Teil infolge geringerer Füllung, viel stärkere Kontraktionen wie vorhin. 3 Minuten lang ist der Anfangsteil der Portio duodenalis abgeblaßt, kontrahiert auf etwa 2 mm Breite, seltener treten etwa 3—5 Sekunden lang Totalkontraktionen des gesamten Papillengebietes ein mit totaler Abblassung und nur für ganz wenige Sekunden normale Passage von Galle durch das Gebiet des Sphincter Oddis.

6^h 25′: Ganz geringes Vorwärtswandern des Gallensteins um 2 mm.

6^h 26′: Das gleiche Bild wie 6^h 22′, nur abgeschwächter, der Stein wird von außen an den Anfangsteil des Sphinctergebietes geschoben, ein spontaner weiterer Abtransport von ihm findet nicht mehr statt.

6^h 30′: Morphium 0,75 cg intravenös. Die krankhaften Kontraktionen an der Papilla Vateri verschwinden, auch nachdem der Gallenstein, der inzwischen zurückgesunken war, von neuem hinaufgeschoben wird bis in den Anfangsteil der Portio duodenalis. Durchgang von Galle durch das Sphinctergebiet ist jetzt reichlich von außen sichtbar.

6^h 35′: wird der Stein den Gallenwegen wieder um 2 cm leberwärts hinaufgeschoben. Es wird sichtbar: 1. ein Hin- und Hergehen des Steins im Gallengang, hinab und hinauf, entsprechend dem In- und Exspirium; 2. wieder ein schnelles Hinabwandern des Steines bis 4 mm vor den Beginn des Oddischen Sphincters durch den Druck der darüber gestauten Galle und Inspirationsbewegung, nicht durch krampfhafte Kontraktion hinter ihm.

Keine krampfhaften Kontraktionen mehr am Sphinctergebiet, geringe Antrumkontraktion des Magens, Darmbewegung ruhig.

6^h 50′: Spasmen des Portiogebietes unter Morphium überhaupt nicht beobachtet, anscheinend dauernd gute Durchgängigkeit desselben.

6^h 52′: $^1/_2$ mg Suprarenin Höchst intravenös.



6h 54′: Abblassung von Magen und Darm usw., etwas lebhaftere Peristaltik am Magen, das Gebiet des Ductus choledochus erscheint im ganzen etwas weiter und vollkommen ruhig und schlaff. Um den Stein keine besonderen Bewegungserscheinungen.

6h 57′: Seit 6h 55′ etwas lebhaftere Peristaltik am Magen. An den Gallenwegen weiter völlige Ruhe und Schlaffheit.

7h 9′: Reaktive Hyperämie im Bauch.

7h 14′: Pilocarpin $^1/_2$ ctg intravenös.

7h 15′: Sofort ganz lebhafte Peristaltik an Magen und Darm, an den Gallenwegen tritt der Stein wieder stärker hervor, infolge Muskelkontraktion um ihn und im Gesamtgebiet des sichtbaren *Oddi*schen Sphincters über 1 Minute lang starke Totalkontraktion mit Abblassung und danach in der 5 mm langen oberen Hälfte desselben dauernde Totalkontraktion, bisweilen für 3—4 Sekunden, auch auf dem übrigen Sphincter übergreifend.

7h 17′: Völlig das gleiche Bild. Papaverin 1 cg intravenös.

7h 20′: Ruhigere Peristaltik, aber noch tiefe Antrumkontraktionen am Magen und Spasmen im Halsteil der Portio duodenalis des Choledochus.

7h 24′: Noch dauernd lebhafte Peristaltik am Magen und Gallenwegen, besonders im Halsteil der Portio noch starke Kontraktionen sichtbar.

7h 25′: Atropin 1 mg.

7h 27′: Sofortiges Nachlassen der Peristaltik am Magen und der Kontraktionen im Sphinctergebiet des Choledochus; man sieht durch den Halsteil dieses Gebietes, das wieder 4—5 mm weit ist, deutlich dunkle Galle hindurchschimmern. Irgendwelche Kontraktionen sind auch am Kopfe desselben nicht mehr sichtbar; die Zeichnung des Steines ist wieder verschwommen, bei jeder Verlagerung des Duodenums bewegt er sich im Choledochus. Dieser ist also völlig erschlafft.

7h 30′: An den Gallenwegen derselbe Befund wie vorher.

Bei Einführung von Steinchen in die Gallenblase war also in beiden Experimenten keine wesentliche Beobachtung zu erzielen. Vielleicht kann geschicktere Versuchsordnung mit Einklemmung von Konkrementen in den Ductus cysticus mehr erzielen. Bei Einführung eines kleinen Kiesels in den obersten Teil des Ductus choledochus war aber stets genug des Interessanten zu sehen. Bei *leichter Vagusreizung* (elektrischer, pharmakologischer durch Pilocarpin, oder auch der inversen Adrenalinwirkung nach vorheriger Pilocarpin- und Morphiumgabe), eine *Kontraktion der unteren Choledochusmuskulatur um den Stein*, stets sehr lange anhaltend, öfter damit verbunden, ein *partieller oder totaler Spasmus der Portio duodenalis* für längere Zeit, bei Verlagerung des Steinchens in einiger Entfernung oder dicht vor den Beginn des Sphincter Oddis ein lang andauernder Krampfverschluß in seiner ganzen Länge, oder häufiger in dessen oberer Hälfte. Stauung der Galle oberhalb des von Choledochusmuskulatur fest umschnürten Steinchen trat deutlich hervor. Lähmung dieser durch Pilocarpin ausgelösten Spasmen am Choledochus und am Portio duodenalis, erfolgte am besten durch Atropin und größere Dosen Suprarenin, auch Morphium wirkte im Gegensatz zu früheren Erfahrungen beseitigend auf die Spasmen. Papaverin, 1 ctg, hatte keinen großen Effekt. Sehr



interessant ist der Hinabtransport des Steines im Choledochus, unter dem Einfluß der inspiratorischen Druckschwankungen und des Sekretionsdrucks der oberhalb von ihm gestauten Galle, nicht durch Choledochuskontraktionen; ebenso bemerkenswert ist sein Zurücksinken von dem Beginn des Sphincters bis zur Mitte des Choledochus bei der Muskellähmung der Gallenwege durch Suprarenin und Atropin.

Als das wichtigste erscheinen für die hier vertretene funktionell-motorische Betrachtungsweise die starken, langdauernden Kontraktionsphänomene im unteren Choledochus sowohl um den Stein selbst im Gebiete $^1/_2$—1 cm oberhalb des Oddischen Sphincters, meist verbunden mit gesteigerter Kontraktion an diesem selbst bis zu 3 Min. Dauer, als totaler oder partieller Portiokrampf bei leichter vagaler Erregung.

Die Verbindungsfäden zu gleichem Geschehen am *Menschen mit Choledochusstein* werden geknüpft.

Frau A. Fall von kleinem, operativ gefundenem Choledochusstein, ohne Zeichen von Entzündung an den Gallenwegen, auch bei mikroskopischer Untersuchung der Gallenblase, mit intensivem Ikterus.

22. IX. 1921. 10^h 5′: Beginn der Duodenalsondierung.

10^h 25′: Klare alkalische Flüssigkeit fließt ab.

10^h 40′: Klare, hellgelbe Flüssigkeit fließt ab.

10^h 40′ bis 11^h 10′: Nur 4 ccm sind in $^1/_2$ Stunde geflossen. Also sehr wenig. Röntgenkontrolle zeigt gute Lage des Sondenknopfes im mittleren Duodenum.

11^h 10′: Pepton, 5 proz., 30 ccm.

11^h 20′: Bis jetzt getrübte, gelbe alkalische Flüssigkeit zurückfließend, jetzt allmählich klarer werdend.

11^h 25—34′: Klare, braunrötlich-gelbe Galle fließt ab, im ganzen 6 ccm.

11^h 34—43′: Weiter 4 ccm.

11^h 43′: Pilocarpin, $^3/_4$ cg intravenös. Der Gallenabfluß hört sofort auf.

11^h 49′: Es beginnt wieder eine geringe Sekretion bräunlich-gelber Galle.

11^h 49—56′: Sind im ganzen langsam 2 ccm getropft.

11^h 56—59′: In kurzen Stößen mit Pausen dazwischen, entleeren sich 5 ccm dunkler Galle.

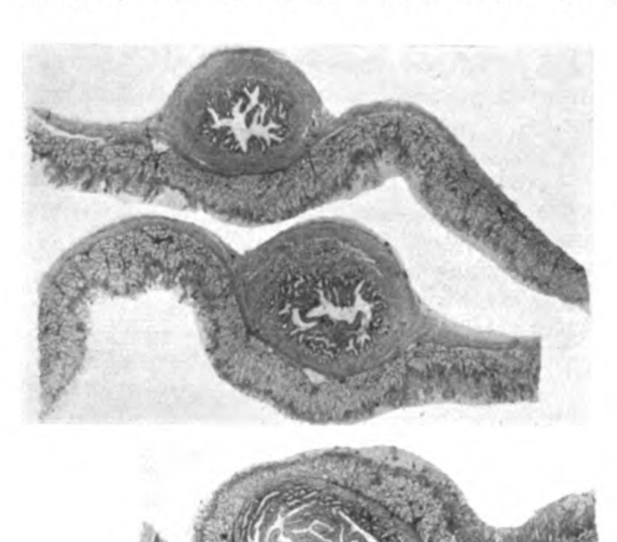
12^h 4′: Sekretion weiter lebhaft, im ganzen 12 ccm seit der Pilocarpininjektion.

Die gleiche Frau zeigte (cf. S. 104) einige Tage vorher bei der Suprareninjektion zum erstenmal nach $1^1/_2$stündigem Warten trotz Peptongabe Gallenfluß, danach wieder Auftreten von Gallenfarbstoff im Stuhl und Schwund des Ikterus.

Diese Eröffnung der vorher geschlossenen Portio duodenalis unter pharmakologischer Sympathicusreizung und ihr 6 Min. lang andauernder spastischer Verschluß nach der Pilocarpingabe stellen bei diesem Falle eines kleinen Choledochuskonkrements somit ein sehr ähnliches Bild dar wie das im Tierexperiment. Bei einer großen Anzahl von Cholecystitiskranken ohne ein bei Operation im Choledochus nachweisbares Konkrement war, wie vorher gezeigt werden konnte, durch kleine Pilocarpingaben bereits der gleiche gesteigerte Reizeffekt am Sphincter Oddis auslösbar. Als gleicher Beweis dieser Anschauung



einer von der entzündeten Gallenblase aus bewirkten erhöhten Krampfbereitschaft der Choledochusmündung, zeigte ein gerade in diesen Tagen eröffneter Kaninchenbauch mit einer vor 3 Monaten durch Einspritzung von Duodenalinhalt künstlich herbeigeführten chronischen Cholecystitis mit ausgedehnten Verwachsungen und Schrumpfungen der Gallenblase bei einer $^1/_4$stündigen Beobachtung in tiefer Äthernarkose, meist ein engspastisch, auf $1^1/_2$ mm Breite, kontrahierte Portio duodenalis mit tiefster Abblassung, dazwischen eine Zeitlang einen mittleren Kontraktionszustand auf 2,5 mm Breite, und nur ganz selten für kurze Augenblicke eine normale Breite von 4—5 mm. Konkremente waren nicht darin vorhanden, Ikterus bestand auch nicht. Es handelt sich also um eine reinfunktionelle Störung nach Art einer stärkeren vagischen Reizung, die bei diesem Tier ausgehend von der chronischen Cholecystitis anscheinend zu einer dauernden Hyperfunktion des Schließmuskelapparates geführt hat. Dieses Gebiet hatte bei der Anlegung der Cholecystitis ein völlig normales Bild geboten. Wie häufig und stark diese Funktionssteigerung gewesen sein muß, zeigte sehr deutlich die mikroskopische Untersuchung des Sphincters, die eine Verstärkung der Muskelfaserschicht auf ungefähr das Doppelte im ganzen Schließmuskelgebiet aufwies, eine Verdickung, die weit über das Maß der nur durch Kontraktion möglichen Verbreiterung überschritt. Abb. 2 zeigt in drei Querschnitten durch Anfang-, Mittel- und Mündungsgebiet des Oddischen Sphincters die Hypertrophie bei dieser artefiziellen Cholecystitis; Abb. 3 zeigt zum Vergleich die viel schwächere Muskelentwicklung im gleichen Gebiet beim normalen Kaninchen. Sehr interessant und für die Vielseitigkeit der reflektorischen Funktionssteigerung sprechend ist die auf Abb. 4



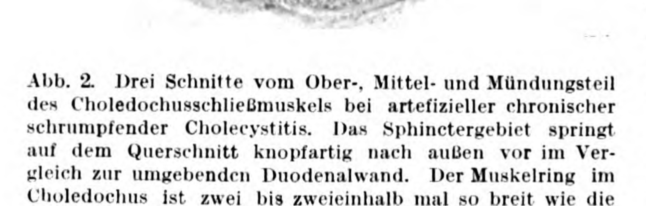


Abb. 2. Drei Schnitte vom Ober-, Mittel- und Mündungsteil des Choledochusschließmuskels bei artefizieller chronischer schrumpfender Cholecystitis. Das Sphinctergebiet springt auf dem Querschnitt knopfartig nach außen vor im Vergleich zur umgebenden Duodenalwand. Der Muskelring im Choledochus ist zwei bis zweieinhalb mal so breit wie die Muscularis propria des Duodenums.

bei stärkerer Vergrößerung gut erkennbare, besonders an dem nach *van Gieson* gefärbten Schnitten, eine deutliche Hypertrophie auch der Muscularis mucosae im gleichen Gebiet. Pathologisch-anatomische Untersuchungen am menschlichen Material von Gallenblasenkranken könnten dort vielleicht ähnliche zum Teil wohl nur rein reflektorisch von der erkrankten Gallenblase aus entstandene Hypertrophien des Schließmuskelgebietes aufweisen, ähnlich wie wir durch ***Hardt*** beim Ulcus duodeni Muskelhypertrophien von der pylorischen

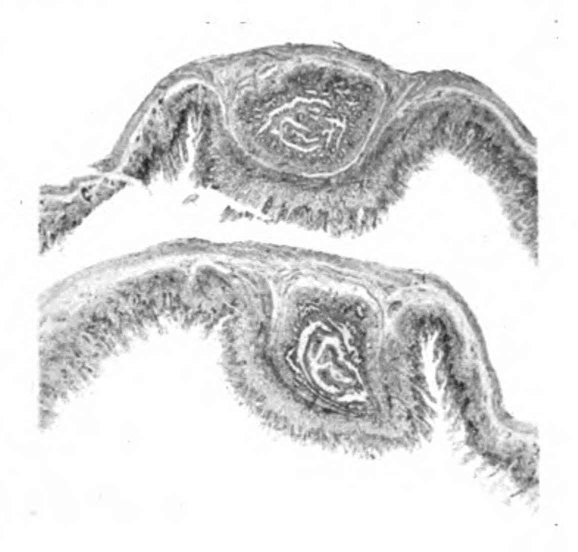


Abb. 3. Zum Vergleich zur Abb. 2 zwei Querschnitte vom Sphincter Oddis eines normalen gleichgroßen Kaninchens mit gesunden Gallenwegen von der mittleren und der untersten Partie der Choledochusmündung. Das Gebiet liegt außen im gleichen Niveau wie die Darmwand, es springt im Gegenteil nach innen vor, seine Muskulatur ist nicht breiter als die Muscularis propria duodeni.

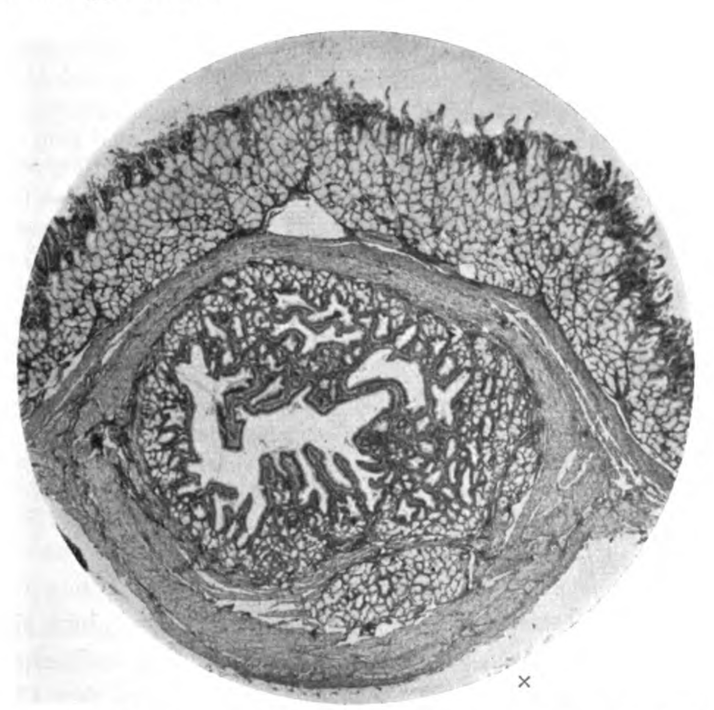


Abb. 4. Stärkere Vergrößerung vom Mittelschnitt der Abb. 2. Hypertrophie der Muskelfasern besonders auch der schräg- und längsziehenden an der Außenseite des Sphincterringes und × stärkere Entwicklung der Fasern der Muscularis mucosae.

Region des Magens kennen als anatomische Zeichen der dabei in der Klinik bekannten häufigen Hyperfunktion dieses Gebietes.

Als eine Umschaltung der nervösen Steuerung der Gallenwege, Disharmonisierung entweder der vom Vagus aus oder vom Sympathicus herkommenden nervösen Impulse meist im Sinne der stärkeren Betonung der vagischen, selten der sympathischen, und gesteigerte Ansprechbarkeit der in den Gallenwegen selbst verlaufenden nervösen Reflexvorgänge haben wir uns eben das Geschehnis während der meisten Gallen-Schmerzanfälle vorzustellen, wenn wir alle, die mittels genauer klinischer Untersuchungen über die viscerosensiblen und viscero-motorischen und auch über die Phrenicusreflexe gewonnenen Beobachtungen, die mittels der Röntgendurchleuchtung am Magen und Darm gemachten, die mit der Duodenalsonde als initiale Gallenabflußhemmung durch Pilocarpin an vielen Gallenblasenkranken erzeugten und schließlich die tierexperimentellen Erfahrungen zu einem einheitlichen Eindruck vereinigen wollen. Kräftigere Kontraktion der Gallenblase, Sturzentleerung derselben infolge Erweiterung des Oddi-Sphincters mit lebhafter Peristaltik desselben, wird oft entsprechend der Magen- und Dünndarm-Hyperperistaltik das motorische Geschehen an den Gallenwegen in solchen Momenten darstellen.

Daß allein diese Entleerungskontraktion der Gallenblase den Schmerz auslösen kann, zeigte die Beobachtung der unter der Pilocarpin-Peptonentleerung auftretenden kolikartigen Beschwerden. Aber steigert sich der vagale Reiz zum Paroxysmus, so erfolgt entsprechend der starken Vagusreizung im Tierexperiment der totale oder partielle Krampfverschluß der Portio duodenalis choledochi. Die starke Zusammenziehung der Gallenblasenmuskulatur wird zum vergeblichen Bemühen, der spastische Verschluß an der Mündung der Gallenwege führt im Gegenteil zur Aufstauung der Galle im Choledochus und Gallenblase und zu deren Erweiterung. Die frustrane Kontraktion der prall gefüllten Gallenblase macht den üblichen Schmerz in der vorderen rechten Oberbauchgegend, der Portiospasmus wird zum Erzeuger jenes oben geschilderten, tief rechts neben dem zweiten Lendenwirbel empfundenen Schmerzes. Daß vagische Reize von solcher Stärke während des Anfalls wirksam sein können, zeigen die Fälle mit totalem oder partiellem Antrumspasmus am Magen, zu deren Auslösung im Tierexperiment die gleichen Reizstärken wie zum Krampfverschluß des *Oddi*schen Sphincters notwendig sind. Die bisweilen im Anfall prall fühlbare Gallenblase ist dann oft nichts anderes wie die auch im Tierexperiment erzeugte stärker gefüllte hypertonische Stauungsgallenblase. Halten wir uns weiter daran, was die früher geschilderten Tierexperimente unter intensiver Vagusreizung zeigten, so bietet sich außerdem noch neue Erklärungsmöglichkeiten für zwei häufige Begleitsymptome des Gallensteinanfalles.

1. *Der Ikterus*: Er wird bisher in den Fällen, wo nicht eine direkte Verlegung des Choledochus durch einen Gallenstein in ihm oder durch Kompression desselben vom Ductus cysticus her auf den Choledochus stattfindet, stets nach dem Vorgange *Naunyns* als Zeichen einer begleitenden, wenn auch nur leichten Cholangitis mit stärkerer Schleim-

sekretion und dadurch bedingter mechanischer Abflußbehinderung aufgefaßt. In einer großen Anzahl der Fälle wird diese Erzeugung des Ikterus durch eine begleitende Cholangitis und Cholangiolitis sicher vorhanden sein, das zeigt einwandfrei der häufige Operationsbefund dieser Art und der begleitende Temperaturanstieg. Aber in einem Teile unseres Beobachtungsmaterials vermißten wir diese, und da liegt es doch sehr nahe an einen einfachen Stauungsikterus durch einen reflektorisch von der erkrankten Gallenblase bedingten duodenalen Portiospasmus zu denken. Bei der Stärke und Häufigkeit der an den anderen Organen beobachteten Vagusreizerscheinungen ist ein längeres Bestehen desselben bei einer Cholelithiasis oder Cholecystitis auch ohne das gleichzeitig ausgesprochene entzündliche Prozesse in dem großen Gallengang spielen, keine Utopie. Und die Fälle, von denen auch *Naunyn* spricht, wo bei Sektion oder Autopsie in vivo, trotz starken Ikterus der Choledochus frei ist, auch nicht komprimiert ist, und der Stein im Cysticus liegt, finden zu einem gewissen Teile wohl so ihre beste Erklärung.

2. *Die akute Lebervergrößerung.* Auch sie wird als verursacht durch eine ascendierte Cholangiolitis mit entzündlicher Leberschädigung stets erklärt. Die tierexperimentellen Untersuchungen zeigten bei längerer Vagusreizung stets eine starke Hyperämie und Vergrößerung der einzelnen Leberlappen. Bei intensiven vagalen Reizen an den Gallenwegen können diese genau so wie auf den Magen-Darmtrakt, auch auf die Leber reflektorisch ausstrahlen durch den Plexus hepaticus, dort wirksam werden wie im Tierexperiment und entweder infolge einer an und für sich schon unter Vagusreizung vorhandenen Hyperämie zu stärkerer Reizantwort bei aufsteigender Infektion führen — ein sehr akutes und starkes Einsetzen der entzündlichen Leberschwellung wäre die Folge — oder aber — 2 völlig ohne Auftreten von Fieber beobachtete Fälle lassen auch sehr an solche Möglichkeiten denken — die akute Leberschwellung ist bisweilen als einfache vagische Reflexhyperämie des Organs infolge der von der Kolik ausgelösten Reize aufzufassen. Ihr häufig so schnelles und vom Ikterus unabhängiges Kommen und Gehen weist oft eher auf solche nervös reflektorische wie entzündliche Momente hin.

Wenden wir uns zur Besprechung der bisher bekannten *Auslösungsmöglichkeiten von Gallenkolikanfällen* von dem Standpunkt nervösfunktioneller Auffassung aus, so befinden wir uns einer ganzen Reihe von Tatsachen gegenüber, die in diesem Ideenzusammenhang eine befriedigende Erklärung finden können.

„Als Ursache des Auftretens von Kolik werden mechanische Erschütterungen bzw. stärkere Körperbewegung, z. B. Heben schwerer Gegenstände, lange Wagenfahrten auf schlechtem Pflaster u. dgl., Indigestionen des Magen-Darmkanals,

Eintritt der Menstruation, der Geburtsakt, Operation im Unterleib und psychische Erregungen mannigfacher Art angegeben" (*Ewald*). Für *Kehr*, der wie *Riedel* im wesentlichen in der Entzündung allein das auslösende Moment des Gallensteinanfalles sieht, ist auch das von ihm öfter beobachtete Zusammentreffen mit Schreck und Ärger ein zufälliges, da es ihm schwer erklärbar erscheint, wie eine Entzündung durch psychische Vorgänge in ihrem Steigen und Fallen beeinflußt werden könne. Aber recht häufig tritt auch nach seinen Angaben die Kolik bei Frauen kurz vor dem Eintritt der Menses oder einige Wochen nach erfolgter Entbindung auf, also zu Zeiten, in der die weiblichen Unterleibsorgane einer „kongestiven Hyperämie" unterworfen sind, vielleicht wird dadurch nach *Kehrs* Auffassung eine schlummernde Infektion der Gallenblase geweckt.

Lehmann, der an der Hand eingehender Erhebung der Anamnese von 40 Cholelithiasiskranken kürzlich berichtete, gibt an, daß in 32,5% Ärger das auslösende Moment darstelle, in 2,5% starkes Schnüren, in 2,5% der Geburtsakt, 1,5% Trauma, in 55% ließ sich keine auslösende Ursache feststellen. Aber bei 28 Frauen mit Gallensteinanfällen die noch menstruierten, fiel bei 42,9% der Anfall kurz vor oder in die erste Zeit der Periode, *Lehmann* glaubt als auslösendes Moment wie *Kehr* dabei an die kongestive Hyperämie während der Regel, trotzdem er selbst bei genauer Prüfung der pharmakologischen Reaktion des vegetativen Nervensystems nach dem Modus der v. Bergmannschen Klinik fand, daß diese ganz allgemein intramenstruelle stärker ausfällt als intermenstruelle. Über den Zusammenhang zwischen negativem psychischen Affekt und Gallensteinkolik kann auch er sich keine klare Vorstellung machen.

Die Beobachtung, daß während der Menstruation öfter Gallensteinanfälle ausgelöst werden, ist alt: *Naunyn*, *Herrmann*; meist dachte man an die menstruelle Hyperämie, aber daß Muskelkontraktion im Gebiet der Gallenwege auch dabei eine Rolle spielen könne, äußerten bereits *Metzger* und *Hoppe-Seyler*. Das erste Auftreten von Gallensteinkolik bei bisher schmerzfreien Trägerinnen während der Gravidität ist als nicht seltenes Ereignis der Frauenheilkunde geläufig (*Schlimpert*).

Somit wären in der Literatur bereits drei Gruppen gewürdigt als auslösende Momente des Gallensteinanfalles: Rein mechanische Erschütterung usw., die Psyche und der weibliche Genitalapparat während Menstruation und Gravidität, und besonders nach dieser. Hinzukommen, auch dem darauf Achtenden seit langem bekannt, grobe Diätfehler, z. B. in Form von zu stark durchfetteten Speisen, Gebäcken, fetten Mayonnaisen.

Auch dem Verfasser sind bei genauer Beobachtung, vor allen Dingen länger dauernder, der Patienten im Krankenhaus und Sanatorium die gleichen Momente aufgefallen:

1. *Rein mechanische*: Bergabgehen auf steilem Wege rief oft Schmerzen hervor. Linke Seitenlage im Schlaf rief prompt bei einigen Fällen unangenehme Sensationen hervor, der Druck des Steines auf den Gallenblasenhals erschien hier in einem von meinem Lehrer *v. Bergmann* berichteten Fall eines solitären Cholesterinsteins in einer nichtentzündeten Gallenblase als einzige Erklärung bei der Autopsie in vivo.

2. *Die Psyche* im negativen Affekt des Ärgers war bei vielen, fast so zahlreichen Patienten wie in den *Lehmann*schen Angaben, Auslöser. Der Zwist zwischen Vater und Sohn ruft für die eine gallensteinkranke Mutter bei jedem neuen Ausbruch einen



Schmerzanfall der Gallenwege und oft deutlich fühlbaren Gallenblasentumor ohne Temperaturerhöhung hervor, im übrigen bestanden nie Gallenblasenbeschwerden bei gut gewählter Diät. Das in Frage gestellte Verlöbnis, der Ärger über den Vorgesetzten usf., waren bei anderen immer wieder Schmerzwecker, so daß in manchen Fällen eine energische, gut durchgeführte Psychotherapie, etwa im Sinne *Dubois'*, die Beschwerden des Gallensteinleidens ebenso zu bekämpfen vermag wie eine Karlsbader Kur.

3. *Während der Menstruation* ausgelöst erlebten wir einige Male typische Gallensteinbeschwerden und dreimal zum erstenmal Auftreten bei jungen, nichtgraviden und noch nie gravid gewesenen Frauen von starken Schmerzanfällen mit typischen cholecystistischen Symptomen. Ob überhaupt Steine bei diesen entzündlichen, schnell abklingenden Anfällen vorhanden waren, muß sehr dahingestellt bleiben, es drängt wenig zu der Annahme. Während der *Gravidität* wurde hier viermal erstes Auftreten von Cholelithiasisbeschwerden jedesmal mit Ikterus ohne Fieber beobachtet, und zwar meist im Beginn der zweiten Hälfte der Gravidität, einmal wenige Tage vor der Geburt. Kurz nach der Geburt sahen wir keinen Anfall.

4. Von *Diätfehlern* wurden am häufigsten angegeben: sehr fettdurchtränkte Gebäcke, z. B. Blätterteig, fettgekochte Kohlsorten, sowie bei besitzenden Klassen Mayonnaisensaucen. Sämtliche Speisen bleiben lange im Magen — siehe über Mayonnaise die darüber angestellten Beobachtungen —, ihr starker Fettgehalt führt zu sehr intensiver Kontraktionsentleerung der Gallenwege, und da dieser Reiz sehr lange infolge der großen Verweildauer dieser Speisen im Magen wirksam ist, bildet, wie eine Pilocarpin- und Peptongabe, die langdauernde Steigerung des Ölentleerungsreflexes der Gallenwege einen Auslöser des Schmerzes infolge zu intensiver Muskelkontraktion der Gallenwege.

Bei einer solchen Steigerung des Entleerungsreflexes ist die Motilitätssteigerung als Krampfschmerzerreger ja leicht verständlich, aber auch für die drei anderen auslösenden Momente liegen oft m. E. die Verhältnisse ähnlich.

Bei der mechanischen Reizung wird, wenn es sich nicht um Fälle schwerer ulceröser und phlegmonöser Blasenwandentzündung handelt, der Stein leicht zum Auslöser krampfhafter Kontraktionen, der durch seine Anwesenheit in ihren intramuralen Nervenapparaten sensibilisierten Muskulatur.

Die psychische Beeinflussung von glatter Muskulatur (*Pawlow*, *Magnus*, *Katsch*, *Klee*) am Magen und Darm kennen wir; wie auch an den Gallenwegen eine totale und eine langdauernde partielle Kontraktion der Portio duodenalis choledochi zusammen mit einer geringen Zusammenziehung der Gallenblasenmuskulatur durch den Schmerz im Tierexperiment erzeugt werden kann, wurde in vorausgehenden Untersuchungen gezeigt.

So wird die bisher schlecht verständliche Verbindung zwischen Ärger und Gallensteinkolik zu suchen sein in dieser psychisch bedingten Auslösung von Gallenblasenkontraktionen und Krampf der Portio duodenalis des Oddischen Sphincters.

Für die Menstruation konnte entsprechend dem *Lehmann*schen Befund einer stärkeren intramenstruellen Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems bei pharmakologischer Prüfung nachgewiesen eine erhöhte Ansprechbarkeit des Sphincter Oddis für Pilocarpin im Sinne eines Krampfverschlusses gezeigt werden durch eine



längere initiale Gallenabflußhemmung. Diese Sensibilisierung des gesamten vegetativen Nervensystems speziell auch in der Steuerung der Motilität der Gallenwege erscheint als Erklärung für gerade intramenstruell auftretende Cholelithiasisattacken nunmehr gegeben, die stärkere Durchblutung der Bauchorgane während der Periode ist dabei für die erhöhte Vaguswirkung an ihnen vielleicht gerade ein unterstützendes Moment, weil ja Hyperämisierung und Vagusreiz dort immer Hand in Hand gehen. Findet ein Dauerverschluß der Portio duodenalis während der Menstruation längere Zeit statt, so wird er in der stagnierenden Galle dem schnellen Aufstieg des Infektionserregers aus dem unteren Choledochus, wo fast stets Kolibacillen in geringer Menge vorhanden sind, den Weg sehr erleichtern, das bietet auch die Erklärung für das erste intramenstruelle Auftreten von Cholecystitis bei anscheinend nicht steinkranken jungen Mädchen.

Schließlich die Gravidität! „Druck des Uterus auf die Gallenwege" ist der dafür immer wieder angegebene Grund in der Literatur. Halten wir uns aber vorläufig daran, daß bereits bei dem noch nicht bis zur Nabelhöhe gelangten wachsenden Uterus genau so wie in den späteren Monaten der Gravidität und wie während der Menstruation die Reizantwort der Gallenwege auf kleine Pilocarpinreize eine gesteigerte ist, und sehen wir vorläufig in der während der Gravidität so häufig ausgesprochenen initialen Gallenabflußhemmung das Zeichen einer häufigen Motilitätsneurose der Gallenwege während dieser Zeit, so verstehen wir das häufige erste Auftreten oder die Verschlimmerung der Gallensteinkrankheiten während der Schwangerschaft auch von diesem Standpunkt aus, wobei für das Zusammenspiel mit der stärkeren abdominellen Hyperämie das bereits bei der Menstruation Gesagte gilt.

Die motorische Organneurose der Gallenwege im Zusammenspiel mit dem Stein und der Entzündung, oft unterhalten durch diese, aber gesteigert durch die soeben angeführten nervös reflektorischen Auslösungen, wird also bei dieser Betrachtungsweise oft zum Schmerzerreger der Gallenwege bei der Kolik durch Erzeugung krampfhafter Kontraktion an der Gallenblase und der Muskulatur an der Choledochusmündung. Daß aber Fälle von schwerer Entzündung der Gallenwege allein durch pralle Füllung der Gallenblase mit Entzündungsprodukten: Eiter, Schleim und Blutung, den Schmerz auslösen können, daß oft die Verbindung von frisch aufgeflackerter Entzündung und Motilitätssteigerung erst zum Schmerzanfall führt, soll an dieser Stelle noch mit aller Deutlichkeit betont werden. Ein Zusammenspiel von Gallenstein und Entzündung wird häufig beim Hinzutritt irgendeines auslösenden Anlasses zum Sensibilisator der Organneurose und dadurch mit zum Erreger eines durch Muskelkontraktion bedingten Krampfschmerzes werden.



Stein, Entzündung und Muskelkrampf werden in einem Falle zusammen den Schmerz machen, der Stein ohne Zeichen nachweisbarer Entzündung in Form des solitären Cholesterinsteines (*Aschoff*) und Motilitätsneurose können ihn auch erzeugen, ebenso Entzündung und Muskelkontraktionen zusammen, und schließlich allein, ohne Stein und ohne Zeichen nachweisbarer Entzündung, die Motilitätsneurose der Gallenwege, ein jetzt allmählich klarer hervortretendes Krankheitsbild. Aber bevor auf dieses und seine Bedeutung für die Pathologie eingegangen wird, sei erst ein Hinweis gestattet auf die bisher bekannten Tatsachen für die große Bedeutung bloßer Muskelaktion an den Gallenwegen, und zwar zuerst der des Sphincter Oddis.

III. Pathologisch-anatomische Befunde bei Gallenblasenneubildung und bei hypertonischen Stauungsgallenblasen.

Naunyn und *Leichtenstern* haben schon vor langer Zeit auf die wichtige Rolle dieses Schließmuskelgebietes im Oddischen Sphincter hingewiesen bei der Abwanderung der Gallensteine, wie es trotz gleicher Elastizität für die oberhalb befindlichen Choledochuspartien meist ein absolutes Hindernis infolge seiner starken Contractilität darstellt, oft zur Einklemmung der Steine führt und häufig durch seine enge Kontraktion zur Erweiterung des oberen, dann mit zahlreichen Steinchen angefüllten großen Gallenganges. Die praktische Gallensteinchirurgie verhielt sich dieser Auffassung von der Wichtigkeit des Schließmuskels zum Teil sehr ablehnend gegenüber, vor allem der Hauptführer auf diesem Spezialgebiet, *Kehr*, und noch jüngst *Schmieden* und *Rohde* schrieben in einer sehr eingehenden Arbeit über die Ätiologie der Gallenstauung nach der Besprechung einer von *M. Connel* gefundenen Knickung im oberen Bogenteil des Choledochus: „Im übrigen möchten wir jedoch dem Ductus choledochus einschließlich seiner verschiedenen Einmündungsarten in das Duodenum für die Ätiologie der Stauungsgallenblasen keine große Bedeutung zusprechen."

Sehr anders aber lauten die Erklärungsversuche für ein nach der Cholecystektomie öfter gefundenes Phänomen, für die *Neubildung einer kleinen Gallenblase* (*Kehr*, *Haberer* und *Clairmont*, *Stubenrauch*, *Flörken*, *Rost*, *Walzel*). Diese neugebildeten Gallenblasen können bis zu 8 cm lang sein, meist sind sie kleiner, $3^1/_2$—4 cm lang, birnförmig, 3—8 ccm fassend, also von ganz beträchtlicher Größe. Während früher ein Narbenzug am Cysticusstumpf als Ursache der Entstehung gedacht wurde, zwingen alle letzten Untersuchungen nach dem histologischen Befunde zur Annahme einer passiven Dehnung des zurückgelassenen Cysticusstumpfes durch erhöhten Druck vom Innern der Gallengänge aus. *Walzel* fand dabei in 2 seiner 3 Fälle einen auf Daumendicke erweiterten Choledochus und dabei eine mit der 6 mm starken

Steinsonde gut durchgängige Papilla Vateri, also keine Narbenstriktur im Sphinctergebiet, trotz ausgedehnter periduodenaler Adhäsionen, und er erhält für das wichtigste Entstehungsmoment gesteigerten Druck im Gallenkanalsystem infolge Spasmen am Sphincter Oddis bei periduodenalen Adhäsionen.

Zu gleichen Resultaten kommt *Rost*. Auch er findet bei drei längere Zeit nach der Cholecystektomie vorgenommenen Relaparotomien Erweiterung des großen Gallenganges und Neubildung der Gallenblase. Für ihn ist zu kräftige Funktion des Sphincters am Choledochus allein die Ursache. Das beweisen seine Tierversuche.

Nach der Cholecystektomie tritt da in der Mehrzahl der Fälle eine Inkontinenz des Gallenschließmuskels ein. Bei einigen Tieren bildet diese sich bald zurück. Tötet er nach einiger Zeit seine cholecystektomierten Versuchshunde, so findet er 2 Gruppen, die eine mit erweitertem Gallengange und langem, blassem, funktionstüchtigem Sphincterteil des Choledochus, die andere mit wenig oder gar nicht erweitertem Gallengang bei unscharf begrenztem Sphincterteil. Warum in dem einen Falle sich wieder Kontinenz und gute zur Choledochuserweiterung und evtl. Gallenblasenneubildung führende Schlußfunktionen herstellen, das andere Mal nicht, bestimmen nach *Rosts* Ansicht nervöse, ihm unbekannte Einflüsse.

Also nach Cholecystektomien ist bisweilen eine Steigerung des Verschlusses des Oddischen Sphincters sogar bis zur passiven Dehnung des großen Gallenganges und des Cysticusstumpfes fähig, das spricht für die große Energie der an diesem Schließmuskel in manchen Fällen wirksamen Kräfte. Und gestattet sei im Anschluß hieran die Bemerkung, daß m. E. der Haupterfolg vieler Cholecystektomien in Fällen fehlender Zeichen schwerer Entzündung an der entfernten Gallenblase auf der Umstimmung der Funktion des Oddischen Sphincters mit beruht. Die Cholecystektomie führt meist aus nicht ganz klaren Gründen zur Sphincterinkontinenz, die starke Rückstauung der Lebergalle infolge Fehlens des Gallenblasenreservoirs wird die eine Ursache sein, nervöse Momente die andere.

Erinnert sei an die Beobachtung an einem Meerschweinchen, wo Durchschneidung eines feinen, von der Gallenblase zum Duodenum unterhalb der Choledochusmündung ziehenden Nerven zur schnellen Entleerung der Gallenblase führte bei schlußunfähig gewordenem Sphinctergebiet. Beim Menschen liegen die anatomischen Verhältnisse anders, aber vielleicht stellen die ganz am Außenrande des dünnen Ligaments am Ductus cysticus sichtbaren Nervenfasern ähnliche Funktionsträger dar, und es macht gerade ihre Durchschneidung die Inkontinenz des *Oddi*schen Schließmuskels, ein für die praktische Chirurgie aus verschiedenen, auch therapeutischen Gründen, z. B. für Fälle, wo wegen zu derber Verwachsung die Cholecystektomie nicht möglich ist oder unterlassen werden soll, nicht uninteressantes Problem!

Diese nach der Cholecystektomie eintretende Reflexstörung im Schluß des Choledochusendteils führt infolge der dann vorhandenen

Inkontinenz natürlich auch zum Schwund der Portiospasmen und gerade das läßt nach der Gallenblasenentnahme auch am zweiten Krampfort der biliären Gänge die Gelegenheit zur Schmerzentstehung durch gesteigerte Muskelkontraktion schwinden. Daher der gute Erfolg der meisten Cholecystektomien.

In den Fällen, wo bald nach der Operation sich wieder Schmerzen einstellen, meist werden diese ja in etwas diffuser Weise durch die Verwachsungen erklärt, fand sich hier bei drei Untersuchten stets der tiefe rechtsseitige lumbale Schmerzpunkt neben dem 2. Lendenwirbel, so daß entsprechend den *Rost*schen Befunden hier an einem neu aufgetretenen Krampfverschluß des *Oddi*schen Sphincters gedacht wurde. Durch reichliche Atropingaben verschwand stets dieser Schmerz, das spricht für die hier geäußerte Annahme ebenso auch das Verschwinden des in dem einen Fall vorher vorhandenen Subikterus. Eine zweite seltene Beobachtung, die mit für die große Bedeutung der gesteigerten Schlußfunktion des *Oddi*schen Sphincters spricht, ist das Auftreten von *Subikterus bei Ulcus duodeni*.

Mittels des verfeinerten Bilirubinnachweises im Blutserum nach *van der Bergh* fand bereits *Lichtwitz* in einer Anzahl von Zwölffingerdarmgeschwüren ein Vorhandensein desselben, und er erklärt diese Befunde neben der Möglichkeit entzündlicher Momente vor allem so, daß das Ulcus zu spastischen Kontraktionen der Duodenalmuskulatur und der um den Ductus choledochus geschlungenen Muskelfasern und damit zur vorübergehenden Abflußhemmung der Galle führt. Ein in der Frankfurter medizinischen Poliklinik (Prof. *Straßburger*) eingehend beobachteter und mir von Herrn Oberarzt *Adler* in liebenswürdiger Weise für diese Mitteilung überlassener Fall zeigte das gleiche: Dauernd leichter Subikterus, deutlicher Bilirubinnachweis nach *v. d. Bergh* im Blutserum, starke Schmerzen im rechten Oberbauch. Bei der Operation fand sich nichts an den Gallenwegen, nur ein deutliches Ulcus duodeni oberhalb der Papilla Vateri, aber auf diese selbst nicht übergreifend, so daß auch hier durch das Ulcus duodeni ausgelöste, auf das Sphinctergebiet des Choledochus mit übergreifende Spasmen Gallenabflußhemmung gemacht haben werden. Bei den Tierexperimenten wurden solche totalen Duodenalspasmen mit Abflußsperre im *Oddi*schen Sphincter auch beschrieben.

Wichtigstes ist neben der praktischen differential-diagnostischen Bedeutung dieser Befunde die Tatsache, daß allein vom Ulcus duodeni ausgelöste Muskelspasmen eine sogar zum Subikterus führende Gallenstauung bedingen können. Daß bei der Gallensteinkolik ein Spasmus des *Oddi*schen Sphincters auch bisweilen Ikteruserzeuger sein könnte, erscheint demnach nicht als ungestützte Theorie.

In diesem Zusammenhange sei ganz kurz eine Bemerkung gestattet zum Problem des sog. *emotionellen Ikterus*. Schon der Volksglaube weiß zu berichten von Menschen, der vor Schreck oder Ärger gelb geworden ist. In der ärztlichen Praxis begegnet man ab und zu einem solchen Fall, in dem das Fehlen begleitender Schmerzen und anderer beweisender Zeichen gegen eine psychisch ausgelöste Gallensteinkolik spricht.

Ein Patient mit einer leichten Bronchitis, der nie vordem oder in der Folge an irgendwelchen Beschwerden in der Leber- oder Magengegend gelitten hat, auch jetzt dort einen völlig normalen Befund bietet, hat im Kriege einen kurzdauernden, 10 Tage anhaltenden Ikterus durchgemacht, der ganz akut in 24 Stunden auftrat, ohne vorausgehende oder begleitende Zeichen einer Magen-Darmstörung oder von Fieber nach folgendem Ereignis: Im Rokitnomoor steht er auf vorgeschobener Feldwache mit mehreren Kameraden, plötzlich nächtlicher Überfall durch Russen, die anderen werden sämtlich ermordet, er selbst rettet sich in einen 2 m vom erhöhten Postenstand befindlichen schilfumwachsenen Graben, bleibt etwa 20 Stunden dort versteckt bis zum Halse im Wasser und hört nur wenige Meter von sich dauernd die Gespräche der erst in der nächsten Nacht abziehenden Russen; als er fast 24 Stunden nach dem Überfall zu seiner Truppe zurückkehrt, sagt man ihm, er sei ganz gelb geworden. Im Lazarett wird Gelbsucht festgestellt, irgendwelche Beschwerden treten nicht weiter auf, bald beginnt die Verfärbung zurückzugehen, nach 2 Wochen ist sie völlig geschwunden.

Die bei der Tierbeobachtung im Schmerz gesehene verstärkte Kontraktion des *Oddi*schen Sphincters könnte bei genügend langer Dauer und Intensität die Ursache eines solchen psychisch bedingten Ikterus sein. *Grering* aus der *L.R.Müller*schen Klinik hat bereits die gleiche Anschauung geäußert.

Ganz ähnlich den Befunden *Rosts* an Cholecystektomierten existieren nun Beobachtungen des schwedischen Chirurgen *Berg*, der sich in sehr gründlichen und eingehenden Untersuchungen bemüht hat, die anatomischen Grundlagen der Gallenstauung zu fassen. Nicht an Cholecystektomierten, sondern an angeblich sterilen, gestauten Gallenblasen meist mit Steinen darin, an Fällen, bei denen sich nichts für einen unterhalb der Blase befindlichen Stein finden ließ, machte er seine Beobachtungen. Mit großem Interesse konnte er an drei von zwölf untersuchten Präparaten eine unzweifelhaft derartige vom Steindurchgang unabhängige Erweiterung des großen Gallengangs feststellen. In den Fällen lagen ausgeprägte Stauungserscheinungen mit sekundärer Knickbildung an den Gallenwegen vor. Die Dilatation des Choledochus, die von einer mäßigen Verdickung seiner Wand begleitet war, schien sich nicht über die Hepaticusteilung hinaus zu erstrecken, und in zwei dieser Fälle zeigte der Sphincter choledochi einen ungewöhnlich festen Verschluß mit breitem Sphincterring mit weißer Schleimhauttapete. So wird für *Berg* der von *Rost* im Tierexperiment und an manchen Menschen nach Cholecystektomie gewonnene Eindruck von *zu starkem Sphincterverschluß mit so hervorgerufenem Stauungsüberdruck mit sekundärer Dilatation des Choledochus* durch diese Beobachtung zu einer gewöhnlichen Komplikation von gewissen Formen chronischer Gallenblasenveränderung, bei denen er annimmt, daß sie durch gesteigerte Schleimhautsekretion und dadurch verursachten kontinuierlichen Überdruck in der Blase charakterisiert sind.

Berg glaubt, daß die Gallenblase selbst einen hormonartig wirkenden Stoff abgibt, oder daß auf dem Wege des Nervenreflexes wirkende Incitament liefert, welches die im wichtigsten automatischen Be-



wegungszentren im Collum der Gallenblase beeinflußt. Der dadurch veränderte Chemismus der Gallenblase sei auch Ursache für den Überdruck im Choledochus.

Uns liegt sowohl für *Rosts* Befunde nach Cholecystektomien wie für *Bergs* bei manchen aseptischen Steinblasen eine andere Erklärung näher, das Bild der Einwirkung starken vagischen Reizes wie im Tierexperiment erscheint hier zu dauerndem Geschehen geworden. Daher ist die gesteigerte Muskelaktion der Portio duodenalis mit Neigung zu Dauercontractur und Spasmen und sekundärer Hypertrophie infolge gesteigerter Funktion des Muskels entstanden, und der darüber prall mit Galle gefüllte und weit gewordene Choledochus wird hier in klarer Weise im pathologischen Geschehen am Menschen wiederholt. Wir verstehen, daß an einem so funktionell hyperaktiven Sphincter *Oddis* unsere kleine prüfende Pilocarpingabe so oft einen initialen Spasmus mit Abflußhemmung erzielte, und wir suchen weiter, ob sich im anatomischen Bau der von *Berg* gleichzeitig gefundenen Stauungsgallenblase weitere Ähnlichkeiten mit dem Experiment starker vagaler Reizung finden.

Von *Aschoff* stammte die erste exakte anatomische Beschreibung der „*Stauungsgallenblase*". Er findet sie bei den nach seinen Befunden nicht entzündlichen Steinleiden, dem solitären Cholesterinstein, verursacht, wie er glaubt, durch rein mechanisch von außen wirkende Verhältnisse: Korsette, Druck des graviden Uterus auf die Gallenwege, oder bei allgemeiner Enteroptose besonders nach mehreren Geburten.

Die gestaute Gallenblase ist größer als die normale, meist prall gefüllt, birnförmig, ihre Wand ist etwas dicker. Die Wandverstärkung geht im wesentlichen zurück auf eine deutliche Hypertrophie der Muskulatur, diese ist geradezu charakteristisch für die von ihm gefundene Form der Stauungsgallenblase. Die einzelnen Muskelbündel werden dicker, die Fasern im einzelnen größer, ihre Zahl vermehrt. Als Zeichen des erhöhten Innendrucks in der Gallenblase sind die *Luschka*schen Gänge gedehnt, bis zur Subserosa ziehend, breite Schläuche stellen sie oft dar mit kolbig erweiterten Enden und angefüllt mit Detritus von abgeschilferten Epithelien. Für eine verstärkte Resorption infolge des erhöhten Innendrucks spricht die Aufnahme lipoider Substanzen in die Epithelien und subepitheliales Gewebe, oft bis in die Lymphgefäße der Tunica fibrosa hinein, und infolgedessen ist stets eine Vermehrung der Lymphocyten in der Wand vorhanden, aber immer in mäßigen gegen Infektion sprechenden Grenzen.

Aschoffs Befunde werden völlig bestätigt durch *Berg*. Er fügt jedoch bei der Schilderung seines Typus 1 der Stauungsgallenblase, bei der auch er die ausgesprochene Hypertrophie der Muscularis nach Art einer Balkenharnblase mit Verdickung der ganzen Gallenblasenwand als wichtige Tatsache betont, noch hinzu, wie sich im Bau der Blase noch weitere Zeichen eines starken Überdruckes, gegen den sie arbeiten muß, finden.



Die stets deutlich vergrößerte und gespannte Blase ist nicht selten mit ihrem Fundus in das Lebergewebe gleichsam eingegraben, eine Hülle von Lebergewebe und Leberkapsel buchtet die Kuppe bei weiterer Vergrößerung bisweilen vor sich aus, imponierender aber sind bei weitem die Veränderungen im Trichterteil der Blase. Dieser ist rückwärts und aufwärts häufig bis in die Leberkuppe hinauf verschoben, er wird dabei deutlich erweitert, rundet sich immer mehr aus, so daß das Collum bald nicht mehr die direkte Fortsetzung der Blase bildet, sondern mit seinem Abgang des Cysticus an einen der Seitenwände gerät. Der Winkel zwischen Hals und Trichterteil hat sich schließlich in eine scharfe Knickung umgewandelt, der nach oben und vorn gebogene Collumteil kommt immer dichter an eine Seitenwand des Trichters zu liegen und verklebt endlich bisweilen durch leichte Verwachsung mit derselben. (s. Abb. 5.) Drückt *Berg* auf die Kuppe einer normalen Blase am Lebenden oder an der Leiche, so weicht tatsächlich bei der dann eintretenden Füllung und Verschiebung des Trichterteils nach hinten das Collum mit vermehrter Winkelstellung zu dem Trichter ab, und daher erscheint die Erklärung *Bergs*, daß diese so interessante Cysticusknickung im Beginn des Halsteiles eine sekundäre sei, bei dieser Form der Stauungsgallenblase mit Muskelhypertrophie überzeugender wie die Ansicht *Schmiedens* und *Rohdes*, die in der Cysticusknickung vor allem das primäre auf einer angeborenen anatomischen Anomalie beruhende Element für die Entstehung der Stauungsgallenblase sehen wollen.

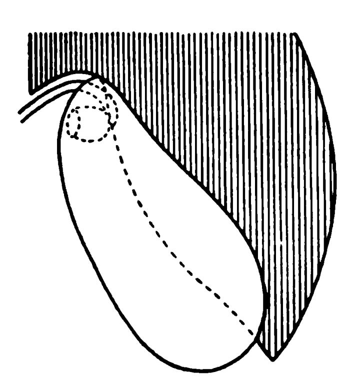


Abb. 5. Bergs Typ I der Stauungsgallenblase mit Muskelhypertrophie und Divertikalbildung am erweiterten Collum. *Hypertonische Stauungsgallenblase.*

Aber entschieden wichtiger als diese Abweichung in der Erklärung der Genese der Stauungsgallenblasen ist der bei einer ganzen Anzahl von Operationen erhobene Befund *Schmiedens* und *Rohdes*, daß Patienten, die an *jahrelangem durchaus gallensteincolikähnlichen Beschwerden* litten, bei der Operation *keinen andern Befund boten wie den der Aschoff-Bergschen Stauungsgallenblase* mit praller Erweiterung und Muskelhypertrophie, Divertikelbildung im Trichter, Abknickung und bisweilen Verwachsung des oberen Ductus cysticus mit dem erweiterten Trichter ohne Steinbildung oder Spuren vergangener Entzündung und mikroskopisch nur den Zeichen der verdickten Muskulatur und erweiterten *Luschka*schen Gänge.

Die Cysticusknickung schien bisweilen bis zur direkten Wegverlegung geführt zu haben infolge des prall erweiterten, dicht anliegenden Collumteils, auch *Berg* beschreibt solche Befunde, und erklärt so die Entstehung eines aseptischen Gallenblasenhydrops einfach durch diese rein funktionell entstandene Wegverlegung an einer weit vorgeschrittenen Stauungsgallenblase dieser Form.

In der Erklärung dieser muskelhypertrophischen Stauungsgallenblase weiche ich auf Grund der tierexperimentellen Eindrücke und der häufig gesteigerten Pilocarpinreaktion des *Oddi*schen Sphincters

bei Gallenblasenkranken sowie der *Berg*schen Befunde von Hypertrophie dieses Schließmuskels und Erweiterung des Choledochus bei solchen Blasen in einem wesentlichen Punkte ab.

Die Muskelhypertrophie der Gallenblase erscheint als der Ausdruck einer erhöhten Arbeitsleistung, die nur infolge einer erschwerten Entleerung gegen einen durch verstärkte Muskelkontraktion stenosierten Ausgang am oberen Ductus cysticus oder Sphincter Oddis zustande kommen kann infolge eines auf dem Nervenoder Blutwege angreifenden erhöhten muskulären Aktionsreizes nach Art des vagalen, der schon an und für sich eine verstärkte Kontraktion derGallenblasenmuskulatur bewirkt. Nicht dieCysticusknickung also wird angesehen als das Primäre, eine leichte angeborene anatomische Anomalie mag vielleicht zu ihrer Entwicklung manchmal beitragen, aber auch ohne diese macht ja erhöhter Druck auf den normalen Gallenblasenfundus am Hals die Knickung, nicht die erhöhte Schleimsekretion Bergs in der Blase — sie wird bei stärkerem vagischen Reiz oft mit vorhanden sein als koexistierendes Moment zur gesteigerten Muskelaktion — auch nicht der Druck des Korsetts auf die Gallenwege, sondern entsprechend dem Bild der starken Vagusreizung am Versuchstier eine starke hypertonische Motilitätsneurose der Gallenwege.

Bei leichtem, sonst zur Gallenentleerung führendem vagalen Reiz löst sie durch ihre Überempfindlichkeit gegenüber dem normalen Entleerungsreflex-Auslösern wie Eiweißabbauprodukten, Fetten in größerer Menge bereits an der Portio duodenalis choledochi einen Dauerschluß evtl. gesteigert zu schmerzhaften Spasmen aus, ein dauernd hier erhöhter Tonus oder erhöhte Erregbarkeit wird überhaupt zu verstärkter Muskelkontraktion aller oberen Teile des *Oddi*schen Schließmuskels mit erhöhter Schlußneigung führen und parallel dieser Tonuserhöhung an Gallengangsmündung geht das Gleiche an der Gallenblase selbst vor sich und ruft auch hier verstärkte Muskelkontraktion infolge dieser funktionell bedingten Abflußstörung und infolge stärkerer vagischer Kontraktionsreize oder gesteigerter Empfindlichkeit für diese bei normaler Angriffstärke an der Muskulatur hervor. Hypertrophie des glatten Muskels an beiden Stellen infolge dieser so erhöhten Tätigkeit ist die Folge, Stauung der Galle, Erweiterung der Gallenblase bei starker Abflußhemmung auch des Choledochus, Knickung und Divertikelbildung am Gallenblasenhals und Ductus cysticus infolge des erhöhten intravesicalen Druckes mit Schmerzen durch frustrale Kontraktion der Blase und Spasmen am Sphincter *Oddis*. Wie ein Bronchialasthma der Gallenwege läßt auch diese Neurose der glatten Muskulatur die normale Hinauspassage der Galle nie zu einer vollkommenen werden, dem Lungenemphysem entspricht die Erweiterung der Gallenblase und evtl. des Choledochus und der vermehrten Residualluft die vermehrte Residualgalle. Auch am Gallenblasenhals,



dem oberen Ductus cysticus, wird eine entsprechend dem starken Vagusreiz wirkende Neurose zur Kontraktion der Ringmuskelfasern im Halswand und vor allen Dingen auch der Klappen führen. Und entsprechend der *Berg*schen Anschauung von der Bedeutung dieses Gebietes als Saug- und Druckpumpe für die Vesica fellea und den eigenen, allerdings nicht absolut sicheren Befunden, wird Abflußhemmung bei intensivem vagotropem Angriff auch an dieser Stelle die Ergebnislosigkeit der starken Gallenblasenmuskel-Kontraktion vermehren und zu Ausbuchtungen am Collum führen. So wird demnach die *Muskelaktion der Gallenblasenwand* trotz aller Stärke bei der vagischen Hypermotilitätsneurose zu einer *frustralen* und *es entsteht in der Blase selbst infolge dauernd vermehrten Widerstandes am Sphincter Oddis und wohl auch am oberen Ductus cysticus in idealer Weise jene Stauung, die Naunyn und Aschoff trotz starker Divergenzen in Einzelfragen beide als wesentliche Voraussetzung jeder Gallensteinentstehung ansehen.* Wie kann eine solche zustandekommen?

IV. Die Bedeutung der hypertonischen Motilitätsneurose der Gallenwege für deren Pathologie.

Seitdem *Aschoff* in Gemeinschaft mit *Bacmeister* gegenüber der alten *Naunyn*schen Lehre von der ausschließlich bakteriellen Entstehung der Konkremente den Nachweis erbrachten, daß der solitäre Cholesterinstein auch ohne jedes anatomische Zeichen von abgelaufener oder vorhandener Entzündung an den Gollenwegen vorzukommen pflegt, und daß auch ohne Mitwirkung von infektiösen Momenten unter gewissen Umständen ein Ausfallen von Cholesterin erfolgen kann, ist diese auch von *Renvers* und *Riedel* bereits angenommene abakterielle Entstehung dieser Konkremente sehr wahrscheinlich geworden. Wenn auch besonders der Einwand *Naunyns* nicht von der Hand zu weisen ist, daß ein häufig im Zentrum auch dieser Steine gefundenes Bilirubinkalkkernchen doch für eine wenigstens allererste infektiöse Entstehung auch dieser reinen Cholesterinkonkremente spricht, so beweisen doch in einwandfreier Weise die Experimente *Aoyamas*, daß allein durch Stauung bei reichlichem Cholesterinangebot ohne Infektion Cholesterinkonkremente entstehen können. Es gelang diesem Autor, bei einer ganzen Anzahl Kaninchen mit einem durch Umbindung verengten Ductus cysticus Cholesterinkonkremente in der Gallenblase zu erzeugen, wenn er den Tieren subcutan oder per os reichlich Cholesterin oder dessen ölsauren Ester einverleibte.

Bei genügendem Cholesterinangebot können wir also bei intensiver Stauung eine ähnliche ohne Bakterienmitwirkung mögliche Bildung von Konkrementen erwarten.



Hamarstens Untersuchungen zeigten die Eindickung der Lebergalle in der normalen Gallenblase auf das 8fache, und eine neuere amerikanische Arbeit von *Rous, Peyton* und *Mac Master* fand auch im Tierversuch Konzentration der Lebergalle auf den 6,4. bis 10,8. Teil in etwa 24 Stunden und berichtet, mit welcher erstaunlichen Geschwindigkeit die Resorption der Gallenflüssigkeit durch die Wand der Blase stattfinden kann; beim einfachen Durchtritt durch die Blase vom Cysticus bis zu einem breiten Loch im Fundus war eine Eindickung auf das 2,3—4,8fache zu konstatieren.

So erscheint eine hochgradige Einengung des Cholesterins bei solcher durch Motilitätsneurose hervorgerufenen Betriebsstörung der Gallenwege und damit häufig vorhandener Abflußhemmung am Sphincter *Oddis* oder am oberen Cysticus das natürliche.

Seit *Thudichum* und *Naunyn* ist es bekannt, daß die Löslichkeit des Cholesterins in der Galle vor allem durch die Cholate bedingt ist. Je größer durch dauernde Stagnation in dieser hypertonischen Stauungsgallenblase der Gehalt der Galle an Cholesterin wird, desto leichter wird es ausfallen.

Und zwar müssen wir nach den *Schade*schen kolloid-chemischen Untersuchungen nicht sofort den Ausfall in krystallinischer Form annehmen, sondern, wie in seinen Experimenten, vielleicht auch manchmal durch geringe Vermehrung der in der Galle normalerweise befindlichen fettartigen Substanzen infolge der Stauungseindickung seine sog. tropfige Entmischung, d. h. eine Ausscheidung des Cholesterins in kugeligen Gebilden, die aus anfänglich kleinsten Tropfen zu größeren konfluieren, dann zuerst noch myelinartiges, glasiges Aussehen haben und langsam zu einer radiärstrahligen, kompakten Krystallmasse übergehen. Das Fett kommt beim Einsetzen der Auskrystallisierung wieder zur Ausscheidung, daher kann es nun bei weiterer ständiger tropfiger Abscheidung des Cholesterins mitwirken. Die Adsorption dieser Kügelchen ist an der Maulbeerform und an der manchmal nur in den Innenpartien vorhandenen radiär-krystallinischen Struktur des Steines noch deutlich erkennbar. Meist findet aber durch Diffusion Anlagerung der neuentstandenen Krystalle an die alten statt, so daß die Radiärstrahlung bis zur Randschicht durchgeführt ist. Die Andeutung eines organischen Gerüstes in den meisten Cholesterinsteinen spricht auch nach *Schade* nicht für eine entzündliche Genese, sondern ist entstanden durch organische Substanzen, die aus der Galle bei der tropfigen Entmischung als feine Oberflächenhaut adsorbiert später bei der Konfluenz in dem Stein verblieben.

In diesem Ideengange erscheint die Theorie von der *Entstehung des solitären Cholesterinsteins* durch dauernde Vermehrung und stärkere Konzentration der Residualgalle in der hypertonischen Stauungsgallenblase ungekünstelt, und da die Befunde *Bergs, Schmiedens* und *Rohdes* und auch ein eigener hier beobachteter Fall gleiche anatomische Stauungsgallenblase und gleiche Beschwerden an den Gallenwegen auch ohne diesen Stein nachweisen, so kann Muskelhypertrophie und Stauungssymptome an der Vesica fellea nicht der Erfolg einer vom Stein hervorgerufenen Organneurose sein, sondern durch die hypertonische Motilitätsneurose der Gallenwege hervorgehobene Betriebsstörungen in der Expulsion der Galle müssen das primäre Moment darstellen. Auch *Eiger* äußerte bereits, als er in einem Tierexperiment



einen Choledochus-Krampfverschluß durch Vagusreizung erzielte, daß so hervorgerufene Abflußhemmungen evtl. bei der Steinbildung eine Rolle spielen könnten.

Aber nicht bloß für den aseptisch entstandenen Cholesterinstein möchten wir in der Mehrzahl die Motilitätsstörung der Gallenwege als erstes ansehen, auch für die viel häufigere, schon von *Meckel von Hemmsbach* als chronischer Katarrh angenommene, aber erst durch die grundlegenden Arbeiten *Naunyns* bewiesene *infektiöse Konkrementbildung* oder vielmehr für den *Infekt der Gallenwege überhaupt*, ob er nun zur Steinbildung führt oder nicht. Gerade jene oben angeführten Fälle junger Frauen mit plötzlich während der Menstruation einsetzender Cholecystitis ohne Vorausgang irgendwelcher Krankheitszeichen der Gallenwege führten zuerst zu dieser Anschauung, da in diesem Zeitpunkt eine Neigung zu initialer Gallenabflußhemmung durch Pilocarpin so leicht nachweisbar war. Die Möglichkeiten der Stauung des Gallenabflusses durch eine Hyperfunktion des *Oddi*schen Sphincters sind oben zur Genüge auseinandergesetzt.

Infektion der Galle auf dem Blutwege ist uns seit *Chiari* bei Typhus und auch Paratyphus bekannt, mit Steinbildung (*Chiari*, *Bacmeister* u. a.) infolge dieses hämatogenen Infektes der Gallenwege desgleichen. Aber bei der großen Mehrzahl bakterieller Untersuchungen infizierter Galle sind nicht diese, sondern der Colibacillus als Erzeuger gefunden worden. Darf ich einige Zeilen des Altmeisters deutscher Gallensteinforschung hier einflechten: „Der Colibacillus ist bis heute der wichtigste Infektionserreger für die gesamte Cholangitis geblieben. Es ist beim Menschen ein regelmäßiger Einwohner der Galle, wenigstens im duodenalen Teil des Choledochus fehlt er selten. Er kommt dort nicht auf, bleibt vereinzelt, harmlos, so lange der Strom in den Gallenwegen seine normale Lebhaftigkeit bewahrt. Stockt aber der Gallenstrom irgendwie längere Zeit, so entsteht die Gefahr, daß die Bacillen sich vermehren, daß ein Coliinfekt zustande kommt. Es bedarf dazu nicht vollständiger Unterbrechung des Gallenstroms. Jede Stagnation genügt. Am leichtesten kommt es zu solcher in der Gallenblase. Die Residualgalle, die hier zurückbleibt, bildet ein totes Gewässer, in dem sich die Colibacillen ungestört vermehren, in der der Infekt ungestört aufkommen kann“ (*Naunyn*).

Als Erzeuger einer solchen zeitweiligen Stauung wird eine Dauerkontraktion des *Oddi*-Sphincters bei der hypertonischen Motilitätsneurose der Gallenwege in vielen Fällen dem Infekt vorausgehen. Als Beispiel sei nochmals auf die intramenstruell entstandene Cholecystitis verwiesen. Auch *Schmieden*, dem wir die erste klare klinische Beschreibung der hypertonischen Stauungsgallenblase ohne Stein verdanken, beschreibt, wie bei den Frühfällen schwere Entleerung der Stauungsgallenblase meist nur mit Schmerzanfällen von relativ kurzer Dauer, aber ohne Fieber und ohne Ikterus existieren, mit Druckschmerzhaftigkeit in der Gallenblasengegend und wie dieses Symptombild, das einem aseptischen Steinanfall völlig gleichen kann, unter Umständen später dann durch das Auftreten deutlicher Entzündungs-

erscheinungen kompliziert werden kann. Das wäre dann also die Sekundärinfektion infolge der hypertonischen Stauung, wobei die sekundären Cysticusabbiegungen *Bergs, Schmiedens* und *Rohdes* mit unterstützen könnten. So kann für den Colibacillus, diese häufigen und harmlosen Bewohner der unteren Gallenwege, der Sphincter *Oddis* und der obere Ductus cysticus bei zu gesteigerter Schlußintention zu einer für den Menschen gefährlichen *Bakterienfalle* werden.

Oft werden die Zeichen schmerzhafter Motilitätsneurose ohne Fieber sich nicht nachweisen lassen, der Schmerz braucht ja, das zeigen unsere Pilocarpin-Duodenaluntersuchungen, z. B. bei Schwangeren, durchaus nicht immer als Zeichen erhöhter Muskelerregbarkeit der Gallenwege vorhanden zu sein. Oft aber wird die Motilitätsneurose der Gallenwege auch eine sekundäre, durch den Infekt unterhaltene sein. Die Entzündung als Sensibilisator der Motilität bis zu schmerzhaften Spasmen kennen wir am geläufigsten von den Ruhrfolgen her mit stark haustrierten, zur gesteigerten großen Kolonbewegung und auch zu spastischer Obstipation neigendem Dickdarm. Ähnlich wird auch an den Gallenwegen die einmal entstandene Entzündung zum Erreger gesteigerter Muskelkontraktion werden, evtl. zum Neuaufflackern der Entzündung durch stärkere Gallenretention führen können. Neurose und Infekt mit oder ohne Steinbildung können so zu einem Circulus vitiosus dauernd unterhaltenen und zeitweise gesteigerten Krankheitsgeschehens werden.

Über die ausgedehnten Entstehungsmöglichkeiten der Konkrementbildung selbst in der entzündeten Gallenblase bestehen keine Zweifel. Infolge der Bakterieneinwirkung kommt es in der Galle zu Ausfällung von Eiweißkolloiden (*Naunyn*, *Lichtwitz*, *Schade*), der Bilirubinkalk wird mit in den Niederschlag eingezogen und je stärker die Entzündung, desto stärker erfolgt die Kalkausfällung infolge der Exsudation von Eiweiß, Schleim und Fibrin. So entstehen die geschichteten Eiweißbilirubinkalksteine, meist zu vielen in der entzündeten und gestauten Gallenblase. Sie sind ja auch als Beweis des Überwiegens entzündlicher Steingenese bei weitem die häufigsten. Vom entgegengesetzten Typ der reinen Cholesterinsteine fand *Aschoff* nur 6%. Gerade die geringe Häufigkeit spricht dafür, wie selten die zu einer aseptischen Steingenese führende abakterielle Stauung ist. Und wie günstig die vorhandenen Motilitätsstörungen auch gerade für das Hinaufwandern eines Infektes ist, zeigt der große Prozentsatz (20%) von Kombinationssteinen, wo man einen reinen Cholesterinkern von Bilirubinkalkschichten umschlossen findet als sicheren Beweis eines wenigstens in den letzten Perioden des Steinwachstums mit wirksamen Infektes. *Naunyn* meint allerdings, und ebenso *Kretz*, daß solche anscheinend



reine Cholesterinkrystallisierung in Bilirubinkalkschalen auch auf sekundärer Umwandlung der Steine beruhen könne.

Die Entzündung ist in neuerer Zeit meist als alleiniger Auslöser der Gallenkolik angesehen worden. Nur mit der Infektion wurde nach Auffassung vieler der Gallenstein zur schmerzenden Krankheit. Die Schmerzanfälle bei den reinen muskelhypertrophischen Stauungsgallenblasen ohne Stein, die allerdings nicht häufigen bei Blasen mit einem aseptischen solitären Cholesterinstein zeigen bereits das Gegenteil. Auch *Kehr* gibt zu, daß eine große Anzahl seiner wegen chronischer Gallenbeschwerden Operierten makroskopisch gar keine und erst bei genauer mikroskopischer Untersuchung feinste entzündliche Veränderungen zeigte. Dann tritt aber die Bedeutung der Entzündung als wesentlichstes und erstes Moment des Schmerzanfalles zurück und an seine Stelle tritt häufig die hyperkinetische Motilitätsneurose der vagalen Reizung, wie sie sich auch an sämtlichen Nachbarorganen so oft im Schmerzanfall zeigt.

Können die starken vagalen Reizeffekte, die als viscero-visceraler Reflex an Magen und Darm besonders sichtbar werden, nicht auch an der Gallenblase selbst das Bild der Entzündung mit beeinflussen? Nicht bloß durch Abflußstockung, das ist wie bei jedem infizierten Wundherd ohne freien Abfluß für Eiter und Infektionserreger selbstverständlich, sondern vielleicht auch durch Beeinflussung des Entzündungsbildes.

Ich glaube, daß man sich diesen Entzündungsvorgang komplexer vorstellen muß, wie es häufig bisher geschieht; nicht bloß die Virulenz der Bakterien, genau so auch die Reaktionsweise des Körpers ist das Entscheidende, vor allem bei einem an und für sich nicht so malignen Krankheitserreger wie dem Colibacillus. *Riedel* hat als erster auf die eigentümliche Tatsache hingewiesen, später *Miyake*, *Körte*, *Friedmann*, *Rohde* und kürzlich *Hotz*, daß oft in der Gallenblase bis zu 50% der frisch operierten entzündlichen Gallensteinkolikanfälle trotz stark ausgeprägter Entzündungsvorgänge und hohem Fieber keine Infektionserreger nachweisbar sind. *Riedel* spricht daher von einer Entzündung um den Fremdkörper oder von einem entzündlichen Erguß in die sterile Gallenblase. Nun fanden *Ehret* und *Stolz*, *Aoyama*, *Scheele* in entzündeten Gallenblasen wohl sterile Galle, aber in dem Gerüst der Bilirubinkalksteine Bakterien. Und vor allem fand *Scheele* oft trotz kulturell steriler Galle in solchen Fällen Bakterien in der Wand der Gallenblase, in den *Luschka*schen Gängen und in pericholecystitischen Adhäsionen und bei der Mikroskopie des Gallensedimentes. Also ganz ohne Bakterienmitwirkung scheinen diese *sogenannten aseptischen Gallenblasenentzündungen* wohl nur selten zu entstehen. Aber sehr wahrscheinlich erscheint nach den Befunden der starken begleitenden



Exzitationsneurose des vegetativen Nervensystems auch bei nichtfieberhaften Gallenkoliken, daß bei der Anwesenheit des Fremdkörpers durch die prä- und koexistierende Organneurose bei auch nur schwachem toxischen Reiz weniger zur Wirksamkeit kommender Bakterien die Reizantwort bedeutend verstärkt werden kann.

Man kennt nach Exstirpation des Ganglion coeliacum durch dann eintretenden Vagushypertonus Diarrhöen mit blutiger Imbibition der Schleimhaut (*Popielski*, *Madrakowski* und *Sabat*), besonders bei Hunden bemerkte der Verfasser nach starker pharmakologischer Vagusreizung mit Pilocarpin ausgedehnte Schleimhautblutung im ganzen Darm, an der Gallenblase erlebte *Ellinger* auch durch intravenöse Peptoninjektion Kontraktion ähnlich der Vagusreizung und danach Absonderung von bluthaltigem Schleim. Das spricht alles dafür, daß die unter Vaguserregung sichtbare stärkere Gefäßfüllung mit aktiver Hyperämie der gesamten Bauchorgane schon ohne weiteres wie rein nervöse Reize bis zur Blutung führen kann, und wenn auch Blutung und Entzündung alles andere wie identisch sind, so wird doch eine durch starken Vagusreiz hervorgerufene hochgradige Hyperämie, die wir bei *Ellinger* auch an der Gallenblase bis zum Abgang blutigen Schleims gesteigert sehen, auf den Ablauf der Entzündung, die Stärke der reaktiven Hyperämie und vielleicht auch die exsudativen Vorgänge in Gallenblasenwand und Gallenblase selbst einen entscheidenden Einfluß ausüben.

Die sog. aseptische Gallenblasenentzündung wird vielleicht also meist verursacht sein durch toxischen Reiz nur weniger, kulturell gar nicht faßbarer Bakterien auf eine Gallenblasenwand, die infolge einer geänderten Gleichgewichtslage im vegetativen Nervensystem zum mindesten der Gallenwege entsprechend den auch nach den Nachbarorganen ausgestrahlten starken vagalen Reflexen mit einer erhöhten Reizantwort der vagischen Steuerung zu verstärkter reaktiver Hyperämie und vielleicht auch exsudativen Prozessen führt. Bei der Erklärung der akuten Leberschwellung, beim Kolikanfall, wurde bereits ähnliches ausgeführt.

Fassen wir einmal zusammen: *Als wesentliche Stützen für die Annahme einer der aseptischen Steinbildung, oft auch der septischen oder der bloßen Entzündung vorausgehenden Betriebsstörung im Expulsionsakt der Gallenwege infolge einer hypertonischen Motilitätsneurose waren anzuführen*:

1. *Die anatomische Ähnlichkeit* des Bildes der Stauungsgallenblase mit und ohne Stein, wie es von *Aschoff*, *Berg* und *Schmieden* geschildert wird, mit dem experimentellen Ergebnis starker Vagusreizung.

2. Als *indirekter klinischer Beweis* einer starken Motilitätssteigerung und Spasmenbildung an den Gallenwegen bot sich im Gallensteinanfall bis auf wenige Ausnahmen feststellbar der starke *vagotrope*





Reflex zu Magen und Darm, auch ohne Schmerzen häufig an diesen Organen feststellbar als Hyperperistaltik am Magen und spastischer Obstipation am Darm.

3. Als *direkter klinischer* Beweis der gesteigerte Ausfall der *Pilocarpinreaktion* an den Gallenwegen in Gestalt einer *initialen Gallenabflußhemmung* bei der Mehrzahl der Erkrankungen der Gallenwege, diese können bestehen aus leichter chronischer Cholecystitis ohne Stein oder Konkrementbildung in der Blase und auch allein einmal im Choledochus, und in einem Fall schwerer reiner Gallenblasenneurose ohne mikroskopische Zeichen von Entzündung.

Doch diese *erhöhte Ansprechbarkeit des Oddischen Sphincters* auf eine kleine Pilocarpingabe fand sich nicht bloß bei ausgesprochener Erkrankung der Gallenwege, sondern ließ sich weiter feststellen bei der überwiegenden Mehrzahl der *Frauen in der Gravidität, während der Menstruation und bei einem jungen vegetativ stigmatisierten Manne.*

Mit diesem auffallenden Ergebnis glauben wir einem sehr wesentlichen disponierenden Moment in der Gallensteingenese nähergekommen zu sein.

Die Hypermotilitätsneurose der Gallenwege als Ursache häufiger Steingenese in der Gravidität und bei vegetativen Neurotikern.

Daß die Frau das bei weitem überwiegende Kontingent der Gallensteinkranken darstellt, ist bekannt. *Courvoisiers* Statistik findet bei 16 025 Sektionen bei jedem zwölften erwachsenen Mann und bei jeder vierten erwachsenen Frau Gallensteine, *Fink* sah bei 263 Sektionen 63% Frauen und 37% Männer. *Kehr* gibt an, daß die Gallensteine bei Frauen 3—4 mal häufiger seien als bei Männern. *Schröder* gibt das Verhältnis des Steinvorkommens bei Frauen zu Männern an wie 5 : 1, *Ewald* wie 3 : 2, *Kalijnack* wie 4 : 1, *Bland, Sutton* wie 5 : 1. Als Ursache dafür wird immer wieder Gravidität und Korsett angeführt wegen der durch beide ausgeübten Kompression und Stauung der Gallenwege. Das Korsett mag vielleicht vor etwa 20—30 Jahren in der Frauenwelt als schnürender Schönheitsverbesserer eine erhebliche Rolle gespielt haben bei der nicht körperlich arbeitenden Frau der begüterten Schichten. Heute wird auch in diesen infolge des stärker eingeführten Sportes ein wirklich einengendes Korsett nur noch in der Minderheit getragen und die Anzahl der Gallensteine ist nicht bedeutend zurückgegangen. Nachfrage bei zahlreichen Frauen mit Gallenblasenerkrankung, die meist aus den körperlich stark arbeitenden Ständen stammten, unter dem Material der dritten Klasse der Klinik ergab, daß nur eine einzige dabei etwas korpulente Frau ein noch etwas einengendes Korsett trug. Die meisten benutzten dieses Kleidungsstück nicht. Diese Entstehungsursache der Gallenstauung fällt also für die Mehrzahl weib-

licher Cholelithiasiskranker in heutiger Zeit fort. Es bleibt als wichtigste Erklärung die Schwangerschaft, auch gerade das gehäufte Auftreten von Gallensteinattacken während derselben, bisweilen gerade deren erstes, läßt an die große Bedeutung dieser Zeit für die Steinentstehung denken. Eine mechanische Kompression der Gallenwege durch den wachsenden Uterus wäre überhaupt erst in den letzten Monaten der Gravidität glaubhaft, ebenso auch die Behinderung des Gallenaustriebes selbst durch verminderte Zwerchfellaktion. Das Maß der Kompression auf die Gallenwege kann durchaus kein so großes sein, wie es in der bisherigen Vorstellung allgemein angenommen wird. Eine Röntgenaufnahme einer mittelgroßen Frau vom 9. Schwangerschaftsmonat 3 Wochen vor der Geburt zu der Zeit, wo der Uterus am höchsten zu stehen pflegt, zeigte von Magen und Dickdarm das Schattenwand in der rechten Oberbauchgegend ganz breit, $2^1/_2$ bis 3 Querfinger, wenn dieses möglich ist, wird die Kompression der höchstens bleistiftdicken Gallenwege keine so starke sein, daß sie dauernd Gallenabflußstockungen macht. Ich suchte daher nach andern Gründen für die Ursache der unbedingt anzunehmenden Gallenstauung in der Gravidität und glaube sie gefunden zu haben in der Annahme einer starken Umschaltung des vegetativen Nervensystems, die sich an den verschiedensten Organen äußern kann. Es sprechen für eine solche Auffassung die fast zu jeder Gravidität in den ersten 3—4 Monaten gehörigen Erscheinungen des Vomitus und der Emesis gravidarum, manchmal gesteigerter bis zur schwersten, evtl. tödlich verlaufenden Hyperemesis. Die alte *Kaltenbach-Ahlfeld*sche Ansicht, daß es sich dabei um ein rein hysterisches Brechen handelt, hat vor allem wegen der bei schweren Fällen gefundenen toxischen Leberschädigungen (*Hofbauer* und *Schickele*) und des häufigen Auftretens vor dem Bekanntsein der Gravidität bei deren Trägerin wenig für sich, auch die Beeinflußbarkeit in der Hypnose ist keineswegs dafür beweisend, viel eher muß man mit der Mehrzahl der heutigen Autoren an eine ganz allgemein als Schwangerschaftsintoxikation bezeichnete, seltener an eine als Reflexneurose vom schwangeren Uterus ausgehende nervöse Störung im Magen dabei denken. Da die zweithäufigste Schwangerschaftsstörung, der Ptyalismus, ebenfalls am verständlichsten erscheint als Erfolg eines stärkeren parasympathischen Reizes auf die Speicheldrüse, ebenso die Neigung zu Diarrhöen und schwerer spastischer Obstipation schon manchmal in den ersten Monaten der Schwangerschaft, so erscheint es mir dem jetzigen Stand unseres Wissens am meisten angepaßt, erhöhte Brechneigung, Speichelfluß und die Darmstörungen wenigstens zu einem Teil als Zeichen einer Disharmonisierung des vegetativen Nervensystems mit an manchen Organen stärker ausgesprochener vagischer Erregbarkeit wäh-



rend der Gravidität aufzufassen, die vielleicht ebenso wie die Hyperämie der Schleimhäute, besonders des Zahnfleisches, zurückzuführen ist auf den Umbau und geänderte Funktion verschiedenster Drüsen mit innerer Sekretion, der Hypophyse, Thyreoidea, des Corpus luteum usw., und auch den ganzen Placentarstoffwechsels.

Als ein solches Zeichen einer lokalen Organübererregbarkeit war zu finden bei 9 von 11 untersuchten Schwangeren eine erhöhte Reaktion auf die Pilocarpinreizung mit gesteigerter Schlußneigung des *Oddi*-Sphincters in Form einer initialen Gallenabflußhemmung bis zu 20 Min. Da diese Hemmung bereits auftritt im 3., 4. und 5. Graviditätsmonat, kann der Druck des graviden Uterus dabei keine Rolle spielen, als unterstützendes Moment aber vielleicht die abdominelle Hyperämie, wie es schon bei der Besprechung der auf ähnliche Gründe zurückgeführten intramenstruellen vagalen Überempfindlichkeit der Gallenwege geäußert wurde. Diese nervöse Überempfindlichkeit wird sich vielleicht oft darstellen als eine solche gegen Eiweiß und Fette, wenn diese, wie bei der Peptonwirkung der Gallenentleerung in stärkerem Maße als vagischer Reiz wirkend, nicht mehr Entleerungsperistaltik, sondern in Steigerung derselben auch Schlußspasmen am Sphincter *Oddis* hervorrufen.

Also ein in seiner Erscheinungsformen der muskelhypertrophischen Stauungsgallenblase Aschoffs, Bergs und Schmiedens sehr ähnlicher Zustand einer hypertonischen Motilitätsneurose, beruhend auf einer lokalen, auch an andern Organen als Hyperemesis, Ptyalismus und Diarrhöen sich äußernden erhöhten vagalen Reizbarkeit, wird auch während der Schwangerschaft angenommen als Ursache der durch diese gehäuften Steinentstehung und der dann vermehrten Gallensteinanfälle in Parallele zu den nervösen Steuerungsstörungen an Magen, Speicheldrüse und Darm in der gleichen Zeit. Damit sind aber die Beziehungen der Gallensteingenese, vor allem der aseptiichen, zur Schwangerschaft noch nicht erschöpft. Seit *Aschoffs* und *Bacmeisters* Untersuchungen spielt das Cholesterin, besonders betont durch die Anschauungen *Chauffards*, als disponierender Faktor durch seine Vermehrung unter gewissen Umständen in Blut und Galle eine beträchtliche Rolle. Die bei Atherosklerose, oft bei Cholelithiasis, manchen Formen chronischer Nephritis, Fettsucht, Diabetes vorhandene Hypercholesterinämie findet sich auch in der Gravidität, ohne daß in dieser Zeit gerade besonders begünstigende alimentäre Einflüsse immer vorhanden wären. Nun ist interessanterweise eine gleichzeitige Vermehrung des Cholesterins in der Galle, wenigstens während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, sicher nicht vorhanden, sondern eine deutliche Verminderung infolge einer nicht geklärten Lebersperrung *(Bacmeister* und *Havers, Medak* und *Pribram)*. Also die wirklich erst zur Cholesterinanreicherung



führende vermehrte oder wenigstens normale Ausschüttung in die Galle fehlt gerade während der Monate des stärksten intraabdominellen mechanischen Druckes durch den stark vergrößerten Uterus auf die Gallenwege. Auch schon aus diesem Grunde käme daher für die Cholesterinsteingenese diese so oft genannte Ursache nicht in Betracht. Wesentlicher ist vielleicht für die Konkremententstehung das Gleichbleiben der Cholesterinausscheidung in den ersten Schwangerschaftsmonaten und die vermehrte Cholesterinausschüttung nach der Geburt in die Galle (*Bacmeister* und *Havers, Peirce, Macnee, Chauffard*) bei gleichzeitig bestehenden hypertonischen Betriebsstörungen in der Gallenexpulsion. Ob und wie lange diese noch nach der Geburt vorhanden sind, konnte leider aus äußeren Gründen bisher nicht in genügendem Maße untersucht werden; nur ein Fall steht bisher zur Verfügung, wo 11 Tage nach der Geburt ebenfalls noch eine initiale Gallenabflußhemmung von 7 Min. nach Pepton-Pilocarpingabe auftrat.

Aber gerade zwischen der Hypercholesterinämie in der Gravidität und dem besonders erregbaren vagischen Nervensystem bestehen vielleicht enge Beziehungen. *Storm van Leeuwen* und *van der Broeke* fanden experimentell an überlebenden Katzendärmen, wie Zusatz von Cholesterin — auch von Witte-Pepton — zur Flüssigkeit im Versuchsbehälter die Pilocarpinwirkung steigert. Sie sprechen daher von einer Sensibilisierung durch das Cholesterin für den pharmakologischen Vagusreiz. Ähnliche Sensibilisierungen könnten auch im menschlichen Körper eine Rolle spielen. Bei Arteriosklerotikern mit festgestellter Cholesterinvermehrung im Blut fanden bisweilen *Kaufmann* und *Billigheimer* an unserer Klinik hochgradige Pilocarpinüberempfindlichkeit, so daß evtl. in der Gravidität außer der Umstellung des innersekretorischen Index für vagale Reize als verstärkender Sensibilisator die Hypercholesterinämie mit wirksam wäre, und für manche der funktionellen Störungen so auch für die der Motilität der Gallenwege mit die Ursache abgäbe.

In der Krankheitsdisposition zur Cholelithiasis wäre die Schwangerschaft somit als wesentlichstes und bekanntestes zeitweilig wirksames konstitutionelles Moment hier zurückgeführt auf die durch sie erzeugte hyperfunktionelle Motilitätsneurose der Gallenwege, die zum Teil evtl. mitbedingt ist durch die Hypercholesterinämie. Diese Betriebsstörung in der neuromuskulären Expulsion der Galle führt wahrscheinlich besonders in der ersten Hälfte der Gravidität durch vermehrte Gallenstauung infolge starker Schlußneigung des *Oddi*schen Sphincters bei noch normaler Cholesterinausscheidung zur häufigen, nicht infektiösen und auch infektiösen ersten Bildung von Konkrementen. Für die Frau spielt außerdem die Menstruation eine ähnliche Rolle.



Als zweites wichtiges, aber meist angeboren-konstitutionell verankertes, dispositionelles Moment glauben wir ähnlich wie beim Ulcus ventriculi, die erhöhte Labilität des gesamten vegetativen Nervensystems, aber nur bei einem Teil besonders der in der Jugend befallenen Gallenblasenkranken ansprechen zu müssen. Bereits zweimal wurde von dieser Seite in Veröffentlichungen über dieses Gebiet darauf hingewiesen, wie sehr gerade neben den Menschen mit allgemeinen nervösen Beschwerden, Magen-Darm, Herz- und Gefäßneurotikern gerade jugendliche Gallenblasenkranke, sowohl Cholecystitiden wie Cholelithiasisfälle und wie wir jetzt sahen, auch gerade ein Fall rein hypertonischer Stauungsblase, sich durch ausgeprägte vegetative Stigmata auszeichnen, wie Glanzauge, weite Pupille, Hyperhidrosis manum et pedum, starker Dermographismus, Bradykardie, Aschnersches Zeichen, ausgeprägte respiratorische Arythmie, spastische Obstipation, Hyperperistaltik und Hyperacidität am Magen usw. gerade auch bei diesen sich finden und oft bei pharmakologischer Prüfung besonders erhöhte Allgemeinreaktion auf Pilocarpin. Bei Erkrankung an den Gallenwegen an Patienten unter 35 Jahren sahen wir solche Zeichen vegetativer Neurose in ungefähr 50%, im Verhältnis zur Gesamtzahl Gallenblasenkranker war deren Zahl jedoch nicht viel größer, etwa 15%, wie bei *Lehmann,* der in einer nach seiner Ansicht allerdings zufälligen Koinzidenz stärkste Stigmata bei 10% dieser Erkrankten findet. Diese Menschen weisen auch oft einen ausgesprochenen *Stiller*schen Habitus auf, auch *Stiller* selbst wies schon darauf hin, daß junge Leute, insbesondere junge Männer, die an Cholelithiasis erkrankten, fast durchweg Astheniker zu sein pflegen. Bei diesen jugendlichen, allgemein vegetativ neurotischen Gallensteinkranken liegt die gleiche Annahme wie in der Gravidität und während der Menstruation einer verstärkten Schlußneigung des *Oddi*schen Sphincters infolge einer hypertonischen Motilitätsneurose sehr nahe gerade in Parallele zu allem, was wir von diesen der Forme fruste des *Basedow* oft nahestehenden Konstitutionstyp mit einem oft besonders vagal stärker reizbaren Magen- und Darmtrakt wissen. In einem solchen Fall ohne Zeichen einer eigentlichen Gallenblasenerkrankung fanden wir auch einmal deutliche initiale Gallenabflußhemmung beim Peptonspilocarpinreflex.

Ob nicht auch einmal ähnlich der Hypersekretion der Magenschleimhaut infolge stärkerer Vagusimpulse ebenfalls an der Leber sich eine Funktionsstörung einstellen kann mit dauernd vermehrter Gallensekretion, die dann bei auch nur geringfügiger Abflußhemmung besonders leicht zum Cholesterinstein disponieren könnte, muß vorläufig mangels jeden Beweises einer solchen Annahme dahingestellt bleiben. Unwahrscheinlich wäre es aber keineswegs, daß auch solche sekretorische Hyperfunktionsneurose der Leber Miterzeuger der



Möglichkeit von vermehrtem Cholesterinausfall in der Gallenblase wäre.

Das *Krankheitsbild einer zu Betriebsstörunen führenden hyperkinetischen Neurose der Gallenwege*, die durch gesteigerte Muskelkontraktion nicht bloß Schmerzen, sondern auch in späterer Folge Stauung, Steinbildung und Entzündung hervorrufen kann, ist in dieser Form ein neues. Es wird sich decken oft mit dem, was als nervöse Leberkolik, Leberneuralgie von *Stokes*, *Frerichs*, *Fürbringer*, *Ewald*, *Pariser* sich in der Literatur in Fällen beschrieben findet, wo bei starken steinkolikähnlichen Schmerzattacken der autoptische Befund nachher nichts ergab, und mit dem, was *Berg* und *Schmieden* als die mit Muskelhypertrophie verbundene Form der Stauungsgallenblase ohne Stein sahen, und was wir selbst in gleicher Weise an einem operierten Fall erlebten. Diese bisher klinisch kaum greifbaren Erscheinungen einer solchen Hypermotilität mit neuromuskulärer Übererregbarkeit der Gallenwege konnte zum erstenmal erfaßt werden mit ganz kleinen intravenösen Pilocarpingaben bei Gallenpepton-Entleerungsreflex durch die dann entstandene initiale Gallenabflußhemmung.

Es wäre auch a priori kaum verständlich, wo wir an allen unserer Kenntnisnahme vom pathologischen Geschehen leichter zugänglichen Organen wie den Lungen, dem Herzen, Magen, Darm usw., schwere Organneurosen kennen, diese gerade an den Gallenwegen und vielleicht auch Leber fehlen sollten. Sie fehlten nur daher in unserer Kenntnis und Vorstellung, weil einfach technische Möglichkeiten zu ihrer Untersuchung nicht zu Gebote standen. Und halten wir uns an das Wesentliche mancher der großen Organneurosen, das Asthma bronchiale, die Gastrosuccerrhoe mit dem Pylorospasmus, die Colica mucosa des Dickdarms, so bedeutet dies, daß auch vermehrte Sekretion von Schleim an den Gallenwegen, vielleicht auch vermehrte Gallensekretion der Leber selbst, als parallel eingestellt zur muskulären die sekretorische Neurose, manchmal damit verbunden sein könnte. Weitere genaue Beobachtungen funktioneller Art und an frisch Operierten anatomische Untersuchungen können da vielleicht noch weiterführen.

Sehr ähnlich liegen die anatomischen und funktionellen Verhältnisse an den abführenden Harnwegen des Menschen bis zur Blase. Hier bricht sich neuerdings, auf dem letzten Urologentag zuerst geäußert von *Rumpel*, stark die Anschauung Bahn, daß nicht rein mechanische Knickungen, Druck einer abnorm liegenden Nierenarterie, am häufigsten die eigentliche Ursache für die aseptische Erweiterung des Nierenbeckens abgäben, sondern daß durch funktionelle Momente, durch Krämpfe des Ureters, die Abflußhemmung zuerst hervorgerufen würde. Da eine ähnliche Versuchsanordnung wie bei der Duodenalsondierung hier evtl. Möglichkeiten experimenteller Klärung der Frage

zu bieten schien, vor allem mußte ja der leichte vagale Reiz durch gleichzeitige intravenöse Pilocarpininjektion während einer Farbstoffausscheidung weiterführen, hat Herr Kollege *Scheele* von der hiesigen chirurgischen Klinik daraufhin versucht, nach intramuskulärer Indigcarmininjektion den Urinabfluß aus den Uretermündungen in die Harnblase unter intravenöser Pilocarpingabe zu kontrollieren. Er fand das gleiche Geschehen, wie es für die Gallenwege geschildert wurde, besonders bei Auswahl etwas allgemein neurotischer Individuen, nämlich daß im allgemeinen eine starke Beschleunigung der Urinexpulsion eintrat, aber bei manchen eine starke Stockung mit langdauernder Urinabflußhemmung durch vagalen Muskelkrampf des Ureters. Für Hydronephrosen, Konkrementbildung und manche nicht auf dem Lymph- oder Blutwege erzeugte Pyelitis spielt dann vielleicht wie hier an den Gallenwegen die nervöse Abflußregulation und die so erzeugten muskuläre Betriebsstörung für die Entstehung und Entwicklung der Krankheiten eine ganz bedeutende Rolle.

Bei dem Versuch, das *konstitutionelle Moment*, welches dieser hypertonischen Motilitätsneurose der Gallenwege zugrunde liegt, genauer zu fassen, drängt sich gerade in Anlehnung an den normalen Peptonentleerungsreflex der Gallenwege der Gedanke auf, daß zu intensive Empfindlichkeit auf Proteinkörper gleich einem verstärkten Peptonreiz wie beim Pepton-Pilocarpinversuch bei dieser Form der Stauungsblase zu dem beschriebenen Krampfverschluß des *Oddi*-Sphincters und des frustralen Gallenblasenkontraktion führt. Die hypertonische Stauungsblase wäre also dann oft der Erfolg einer Proteinkörperüberempfindlichkeit, die bei Frauen in der Gravidität und bei vegetativ Stimatisierten vorhanden wäre. Diese Theorie, für die exakte Beweise noch völlig fehlen, hätte den Vorzug, zur Erklärung dieser Funktionssteigerung der Gallenwegmuskulatur ähnliches heranzuziehen, wie es bereits für das Asthma bronchiale geschieht, in Deutschland durch *Kämmerer* und besonders neuerdings in Amerika für die ganze vagotonisch-arthritisch-exsudative Konstitutionsgruppe durch *Baker* und *Turnbull*.

V. Die hypotonische Motilitätsneurose der Gallenwege.

Bisher haben wir uns nur mit der gesteigerten muskulären Aktion an den Gallenwegen als Ursache dort gesehener Betriebsstörungen beschäftigt, aber diese Hyperfunktion der Motilität erklärt nur bei einem Teil die Entstehung der Expulsionsstörung mit Steinbildung und evtl. Entzündung, vielleicht für die überwiegende Mehrzahl der Jugendlichen, der vegetativen Neurotiker und der jungen Frauen nach der Geburt gibt sie allein die Ursache ab. Aber andere Gründe müssen maßgebend sein für die so häufig erst im Alter auftretende Gallensteinentstehung: *Peters* (Kiel) findet folgende Altersskala: Unter 30 Jahren

0,62% Gallensteine, von 30—40 Jahren 3,24%, von 40—50 4,44%, von 50—60 6,98%, von 60—70 Jahren 9,53%, von 70—80 Jahren 13,02%, über 80 Jahre 16,36%. *Rotter* findet von 1—30 Jahren 3%, 31—60 Jahren 6,9%, über 60 Jahre 19,2%. Gewisse, von *Benecke* schon konstatierte Häufungen des Vorkommens bei Adipositas lassen sich auch nicht als Verknüpfung mit vegetativer Neurose vom basedowoiden Typ erklären. Und wenn wir den vorhin gezogenen Vergleich der hypertonischen Motilitätsneurose mit spastischen Formen der Obstipation wieder aufnehmen wollen, so denken wir für die andern Entstehungsmöglichkeiten gerade an einen Zustand ähnlich der hypotonischen Obstipationsform mit herabgesetzter muskulärer Funktion und dadurch verschlechtertem Abtransport der Ingesta.

Also eine *Störung der Gallenexpulsion im Sinne zu geringer Muskelaktion, zu schwacher Kontraktion der Gallenblase, zu schwachem Eröffnungs- und Hinausbeförderungsspiel der Portio duodenalis Choledochi*, mit einer herabgesetzten muskulären Reaktion auf alle durch Eiweiß und Fettabbau herangeführten Entleerungsreize infolge herabgesetzter nervöser Erregbarkeit, wird gedacht, etwa wegen dauernd zu geringer vagaler hormonaler Ladung oder zu starker sympathicotroper mit dann eintretender sekundärer Muskelschwäche und Atrophie und wohl nur selten einem primären Muskelschwund an und für sich, kurz an Zustände, wie sie im Tierexperiment infolge pharmakologischer Vaguslähmung durch Atropin oder durch elektrische oder pharmakologische Sympathicusreizung erzeugt wurden und wie sie auch prompt bei der Kontrolle am Pepton-Entleerungsreflex des Menschen durch Atropin bewirkt werden konnten. Was stützt diese Annahme? Das *anatomische Bild vieler Stauungsgallenblasen*, das ganz entgegengesetzt dem bisher beschriebenen Typ besonders von *Berg* für viele geschildert wird.

Bereits *Chauffard* hatte gefunden, daß manche Steinblasen sich auszeichnen durch eine besonders dünne Wand mit sehr gering entwickelter Muskulatur. Viel klarer und weiter differenziert kommen die gleichen Befunde durch *Bergs* Untersuchungen heraus. Unter seinem Typ 2 der Stauungsblase beschreibt er birnförmige, vergrößerte Blasen mit gesteigerter Rundung des Blasenkörpers und vor allem einem Aufgehen vom Halsteil der Blase in dieser Vergrößerung. Ihre Wand ist stets weniger gespannt, weicher und dünner als der früher geschilderte Typus 1, die Blase tritt stärker unter dem Leberrande hervor, ein Hineindrängen in die Leber sowohl nach vorne wie nach hinten in den Leberhilusraum, findet sich ebenfalls nicht: „Die auffallendste Abweichung vom Typus 1 zeigen Trichter und Halsteil der Blase. Hier bilden diese Teile in schöner, gleichmäßiger Abschmälerung die direkte Fortsetzung der Blase mit nach außen nicht sichtbaren Abgrenzungen. Bemerkenswerte Veränderungen zeigen die Klappen des Collums. Ins-

besondere Valvula I ist in allen Richtungen vergrößert, quergestellt, an ihrer weiteren Wandanheftung ballonartig vorgewölbt, dünn und gleichsam ausgedehnt. Sie erstreckt sich gerade in das Blasenlumen hinein, erreicht aber mit ihrer dünnen, sichelförmigen Kante bei weitem nicht die entgegengesetzte Wand. Sie ist offenbar in allen Fällen insuffizient. Die Collumkavität dahinter ist auch in das Blasenlumen aufgegangen, verjüngt sich aber und scheint bei Valvula II gesperrt zu werden. Diese ist kleiner als Valvula I, aber ganz gleichartig verändert. Sie geht von der Collumwand aus, der Knickungsstelle des Cysticus gerade entsprechend. Teilweise kann sie noch passiv, teilweise gar nicht mehr den Abfluß hemmen."

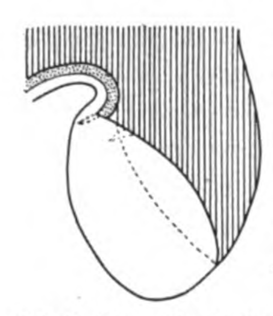


Abb. 6. Bergs Typ II der Stauungsgallenblase mit Muskelatrophie, Dehnung des Collum, Insuffizienz der Valvula I: *Hypotonische Stauungsgallenblase.*

Typ II von *Berg* zeigt also eine andere Form einer Stauungsgallenblase, die offenbar auch für *Berg* ihren eigentlichen Ursprung in der „Herabsetzung des Muskeltonus des Blasenkörpers" hat. Er glaubt, daß durch die allmähliche Dehnung in dem Halsteil des Blasenkörpers es zur Verdünnung und Dehnung der Klappen und damit zur sekundären Insuffizienz der ersten, später evtl. auch der zweiten Windung der Valvula ***Heisteri*** des Cysticus kommt. Nahe verwandt diesem zweiten Typ ist auch *Bergs* dritter.

Auch hier Erweiterung des Collums, stufenweise Dehnung und Insuffizienz der Klappen bei dünner Blasenwand im ganzen, aber eine in der Anlage mehr horizontal angelegte Gallenblase kann nicht tiefer in das Lebergewebe eindringen. Daher kommt es durch die Vergrößerung schließlich zu einer bedeutenden Verlängerung nach hinten im Trichterteil und schließlich zu einer charakteristischen sekundären Knickung des Ductus cysticus an der Kreuzungsstelle mit der Arteria cystica, also wiederum einem *sekundären* Eintreten einer Krümmung des verlängerten Cysticus um die festliegende Arterie. Nicht um eine primäre, durch Druck der Arteria cystica bedingte Verengerung und Abbiegung handelt es sich demnach auch bei dieser Form der Stauungsblase.

Funktionelle Ursachen spielen demnach für *Berg* für die Entstehung dieser „atonischen Dilatation" seines Typus II und III die Hauptrolle, sie können, wie ihm seine Befunde zeigen, auch zur sterilen Gallensteinbildung führen, der Stasenprozeß selbst bleibt für ihn allerdings in seiner ersten Entstehung der Erfolg vorläufig „unbekannter Kräfte", die detonisierende Wirkung der abnorm konzentrierten Galle auf die Muskelapparate der Gallenblase erscheint ihm als ein sehr wichtiger Faktor. Es erscheint aber auch für ihn denkbar, „daß gelegentliche



chemische Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle, z. B. im Anschluß an gewisse Digestionsstörungen oder an gewisse toxische Einflüsse auf dem Blut- oder Nervenwege das Hervorrufen dieses ganz abnormen Lokalprozesses bewirken oder den auslösenden Impuls dazu bieten können".

Diese mit Verdünnung der ganzen Wand und ihrer Muskelschichten einhergehende Form der Stauungsgallenblase scheint also an der Hand der gründlichen Untersuchungen *Bergs* nicht auf eine primäre anatomische Verlegung der Gallengänge, sondern in erster Linie auf eine herabgesetzte Muskelaktion mit späterer Erweiterung, Verdünnung der ganzen Wand zurückzuführen zu sein. Dieser Mangel an normaler Contractilität der Muskulatur der Gallenblase mit Erschlaffung ihrer Halspartien erinnert durchaus an die Bilder, die im Tierexperiment durch Sympathicusreizung oder Vaguslähmung durch Atropin hervorgerufen wurden. Bei einem großen Teil der Patienten mit solcher Stauungsblase, besonders den jüngeren mit Fehlen der Erschlaffung der Bauchdecken, wo also normale intraabdominelle Druckverhältnisse anzunehmen sind, muß man sehr an eine solche Umstellung der nervösen Steuerung der glatten Muskulatur der Gallenwege im Sinne einer herabgesetzten vagalen Reizung oder Reizbarkeit oder erhöhter sympathicotroper Reizung oder Reizbarkeit denken, auch wenn sie nur als Einzelsymptom einer konstitutionellen Hypotonie im Sinne *Tandlers* mit ausgeprägter Muskelschwäche und Muskelschlaffheit erwachsen sein sollte. Eine solche *hypotonische Stauungsgallenblase* wird vielleicht oft das Resultat beider Komponenten, einer vielleicht schon durch Keimanlage bedingten herabgesetzten Muskelcontractilität und einer dadurch ebenfalls bedingten herabgesetzten nervösen Reizbarkeit auf motilitätserzeugende Reize sein. Daher wird das in der nervösen Steuerung liegende Moment für ein sehr wichtiges gehalten und wegen der Übereinstimmung dieser pathologisch-anatomischen Befunde mit den tierexperimentellen, nervös erzeugten wird von der *hypotonischen Motilitätsneurose der Gallenwege* gesprochen, die wie ihr Gegenbild durch ein Zuviel, durch ein Zuwenig an muskulärer Leistung zur Stauung in den Gallenwegen und damit zur verstärkten Wasserresorption aus der dauernd vermehrten Residualgalle, zur aseptischen Steinbildung und zur infektiösen und zur Infektion der Gallenwege allein führen kann. Man kann hier den gleichen pathologischen Entwicklungsgang aufzeichnen wie bei den hypertonischen Gallenwegen infolge der Portio-Duodenalisspasmen, aber durch zu schwache Gallenblasenkontraktionen und vielleicht auch manchmal zu starke Schlußneigung des vordersten Sphincterrings in der Papilla *Vateri* wie bei Atropin oder Suprareninwirkung. Zwei längere Zeit in der Klinik beobachtete junge Gallenblasenkranke, ein Mann von 24 und eine Frau von 25 Jahren, die jeder sogar



Ikterus in der Anamnese, deutliche seit 1 und 3 Jahren bestehende und häufige typische Schmerzattacken in der Gallenblasengegend aufwiesen, bei Untersuchung stets Druckempfindlichkeit derselben, allerdings zur Zeit keine Lebervergrößerung — Temperaturanstiege bis 37,8°, waren nur bei der Frau vorhanden, wenn nach Atropingabe die Gallenblase prall fühlbar wurde — zeigten bei straffen, festen Bauchdecken, ohne Zeichen von Ptose an Magen oder Dickdarm bei röntgenologischer Untersuchung jeder bei der nach absolut erfolglos bleibender längerer Zeit durchgeführter interner Therapie vorgenommenen Operation eine etwas große, aber anscheinend völlig normale Gallenblase. Diese zeigte auch bei mikroskopischer Untersuchung nur eine etwas dünne Wand mit schwach entwickelter Muskulatur und in beiden Fällen meist fehlende Epithelien und leichte Nekrose der oberflächlichen Schleimhautzotten. Der Klappenapparat am Halse war nur bei dem einen Fall nach der Herausnahme der Gallenblase unlädiert, hier zeigte sich wie beim Typus II *Bergs* eine stark gedehnte, völlig insuffiziente erste Windung der Valvula *Heisteri* mit Aufgehen dieses oberen Cysticusteils im Gallenblasenkörper. Hier handelte es sich, da nach der Cholecystektomie prompt alle Beschwerden verschwanden, wahrscheinlich nur um hypotonische Stauungsgallenblasen auf Grund rein nervöser Regulationsstörungen im Sinne einer herabgesetzten vagalen Reizbarkeit. Auch *Kehr* weiß von ähnlichen Fällen zu berichten, wo der operative Befund nichts ergab trotz großer Schmerzen wie eine dünnwandige ektatische Gallenblase. Daß auch die Dehnung im Gegensatz zur gesteigerten Kontraktion der Gallenblase Schmerzen machen kann, ist experimentell nachgewiesen von *Kappis*.

Diese Formen der hypotonischen Stauungsblasen stellen aber doch zum Teil einen fließenden Übergang dar vom abgeschwächten nervösen Aktionsreiz zur Ptose oder häufiger eine Verknüpfung beider, und zwar nicht bloß zur schon erwähnten konstitutionell bedingten Ptose im Sinne einer Hypotonie *Tandlers* oder einer als Ausdruck krankhafter Gewebsminderwertigkeit als konstitutionell asthenische Ptose im Sinne *Payers* gefaßten — *Biers* konstitutionelle Bindegewebsschwäche faßt auch wenigstens ein Teil solcher Erscheinungen —, sondern vor allem auch zur erworbenen Ptose *(Payer)* durch Schädigung der contractil-elastischen Elemente, besonders der Bauchwand nach wiederholten Schwangerschaften, durch Fettverlust und Fettansatz und durch zu starkes Schnüren. Dann können ähnliches noch hervorrufen altersatrophische Prozesse an der Muskulatur auch der Gallenwege.

Die Verknüpfung von mangelnder nervöser Reaktion auf die vagalen Kontraktionsreize mit diesen verschiedenen angeborenen oder erworbenen Ursachen einer Ptose führen auch an den Gallenwegen zur dauernden Stauung infolge des stetigen Mangels genügend starker

Entleerungskontraktionen. Hinzu kommt bei einem Teil dieser durch anatomische und funktionelle Verhältnisse zur Stauung in den Gallenwegen Disponierten der gerade bei den Fettleibigen und Arteriosklerotikern mit erworbener Altersptose anscheinend oft erhöhte Cholesteringehalt des Blutes, so daß dann oft die Neigung zur Stauung und vielleicht auch erhöhtem Cholesteringehalt in der Galle bei normaler Leberfunktion zu der im Alter so gehäuften Steinbildung führen wird.

Daß natürlich außer der Ptose auch völlig ohne koexistierende primäre funktionelle Motilitätsstörungen der Gallenwege *rein anatomische Ursachen* zur Gallenstauung führen können, sei noch energisch betont.

Der große, frei herabhängende Fundusteil der Gallenblase oder ein besonders freiliegender Trichterteil der Gallenblase in einem hohen und breiten Mesenterium sind für *Bergs Typ IV und V* die erste rein anatomische Disposition zu Stauungsblasen.

Ausgedehnte Verlagerung der Gallenblase in die Leber bis zur allseitig umwachsenen *Parenchym-Gallenblase* (*Kehr*, *Morgagni* u. a.) oder eine völlig frei bewegliche *Wander- oder Pendelgallenblase* (*Trew*, *Krokenberg*, *Konjetzny*, *Rohde* u. a.) oder Verbreiterung des Ligamentum hepatoduodenale, bis auf Gallenblase nach oben und Colon transversum nach unten, mit nachfolgender Abknickung des Ductus cysticus durch Zug des Colon transversum (*Konjetzny*) sind einwandfreie, aber relativ seltene rein anatomische Ursachen für Stauungszustände der Gallenblase. Daß der Druck der normalen Eingeweide auf diese zu Kompression und Abflußhemmung führt (*Rohde*), ist bei der leicht gleitenden Verschieblichkeit der normalen Intestina gegeneinander wohl nur ganz selten der Fall.

Derbe Verwachsungen um das Duodenum oder sehr selten der Geschwürsrand eines sehr tiefsitzenden Ulcus duodeni können an der Choledochusmündung in wenigen Fällen mechanische Beengung hervorrufen.

Aber häufig werden im *Gebiet des Sphincter Oddi gleichzeitig* mit der hypotonischen Stauungsgallenblase Zustände vorhanden sein, die auf den gleichen nervösen Regulationsmechanismus in Gestalt von Erweiterung der Portio duodenalis und Elastizitätsnachlaß an ihr zurückgehen. Im Sinne zu schwacher vagaler Reizung wie bei Atropinwirkung oder Sympathicusreizung wird es zu einer *Erschlaffung der Portio duodenalis* des *Oddi*-Sphincters mit herabgesetztem Peristaltikspiel desselben und wohl auch *verstärkter Schlußneigung des vordersten Papillen-Sphincterrings* kommen, kurz, die Gallenexpulsion wird auch an dieser Stelle leiden, das Sphinctergebiet wird wieder wie früher durch ein Zuviel, durch ein Zuwenig an Aktion zur Abflußhemmung und



Cholesterinanreicherung führen, auch die „Bakterienfalle“ für die Colibacillen im Choledochus ist wieder auf diesem Wege geschaffen.

Zwei weitere Krankheitsgruppen werden zum Teil noch in dem komplizierten Spiel des *Oddi*schen Schließmuskels ihre Quelle haben: Öffnet ein ähnlich der Vaguslähmung durch Atropin oder einer Sympathicusreizung durch Adrenalin gleichender nervöser Angriffsmodus für einige Zeit die Portio duodenalis Choledochi, und läßt gleich der häufigen Wirkung dieser beiden den Sphincter der Papilla *Vateri* geschlossen, so wird, da wahrscheinlich im Pankreasgang ähnliche Innervationsverhältnisse herrschen wie am Gallengang, plötzlich das Diverticulum *Vateri* zum Mischkrug von Galle und Pankreassaft und in den beiderseits nach oben offenstehenden Wegen können abnorme Wirkungen vor sich gehen, die eine normale Funktion nie zulassen, die aber möglich sind infolge der Zusammenmündung dieser beiden bedeutenden und großen Ausführungsgänge in einem so komplizierten Schließapparat beim Menschen. Die so häufige Verknüpfung von Cholelithiasis mit *Pankreatitis* wird nicht bloß auf die Benützung der Lymphwege von den infizierten Gallenbahnen aus zurückzuführen sein, sondern vielmehr auf diese direkte Verbindung der Sekretionskanäle. *Polya*, *v. Bergmann* und *Gulecke* haben bereits auf solche Möglichkeit hingewiesen. Ein eingeklemmter Bilirubinkalkstein in der Portio duodenalis Choledochi bei ganz akuter schwerer Pankreatitis demonstrierte in einem vor kurzem erlebten Fall besonders diesen Infektionsmodus über Diverticulum *Vateri* zur Bauchspeicheldrüse, wo dann das Eindringen von mit Infektionskeimen überladener Galle nach Art der Experimente von *Körte*, *Hildebrandt*, *Eppinger*, *Gulecke*, *Glaessner* u. a. und außerdem ähnlich den beim Gallenkolikanfall so häufig im vegetativen Nervensystem gesehenen Aktionsstörungen auch dann durch reflektorische Vasomotorenstörung am Pankreas im Sinne von *Ricker* und *Knape* zur Gewebsschädigung desselben und dann zur Einwirkung des so aktivierten Trypsins (*v. Bergmann* und *Gulecke*) kommen kann. Daß dieser so bequeme Weg nur selten zu dem schweren akuten Krankheitsbild führt, liegt erstens daran, daß eine solche sympathicotrope Lähmung der Gallenwege nach unseren Beobachtungen im Kolikanfall an Mägen selten — nur einmal beobachtet! — sein wird, und daß zweitens für das Zustandekommen einer schweren Pankreatitis nicht bloß notwendig sein wird das Eindringen weniger Bakterien aus den Gallenwegen, das zeigen auch die Experimente von *Hlava* und *Carnot*, sondern auch stärkere Vasomotorenstörungen. Aber oft wiederholte leichte Schädigungen gleicher Art führen dann zu der so häufigen leichten chronischen Pankreatitis.

Umgekehrter Weg vom Pankreas in die Gallenwege ist natürlich auch denkbar und wohl auch bisweilen benutzt bei der von *Clairmont*



und *Haberer* zuerst beschriebenen interessanten galligen Peritonitis, bei der sich meist Steine in den Gallenwegen und auch oft Entzündung der Gallenblase, aber nirgends Zeichen einer Perforation an den Gallenwegen auch in den nach dem Tode ganz genau kontrollierten Fällen finden ließen. *Blads* Versuche brachten hier für die Entstehung Aufklärung. Er fand, daß die Farbstoffe der Galle normalerweise nicht die Gallenblasenwand passieren können; werden aber nach Zusatz von Pankreon die Kolloide der Galle zerstört, so kann der Farbstoff die Membran passieren und im Tierexperiment wiesen Hunde nach Einbringung von Pankreasfermenten in die Gallenwege eine Nekrose der Wand, keine Entzündung derselben und eine typische gallige Peritonitis auf. Für eine große Anzahl solcher Fälle galliger Peritonitis werden wir daher durch gestörte nervöse Korrelation in der Motilität der großen Sekretkanäle ein Eindringen von Pankreassaft in die Gallenwege und dort eine Einwirkung des in der Galle aktivierten tryptischen Fermentes annehmen können. Ob dieser Prozeß stets bis zur galligen Peritonitis führen muß, ob nicht manche Beschwerden, auch der vorhin beschriebene Ikterus in zwei solchen Fällen hypotonischer Stauungsblasen, die bei mikroskopischer Untersuchung trotz sofortiger Auffüllung mit Formalin angedauten Mucosazotten und meist Epithelschwund — Trypsinwirkung?! — aufwiesen, müssen wir vorläufig noch offen lassen.

Auf die Benutzung des Weges in doppelter Richtung bei einer Hypotonie des Schließmuskelapparates mit offener Kommunikation nach Gallen- und Pankreasgang führen wir einen kürzlich in der Klinik beobachteten Fall zurück, dessen Operationsbefund ich der Liebenswürdigkeit Herrn Prof. *Götzes* verdanke. Bei einem Mann mit Gallensteinanamnese fand sich bei dem wegen atypischer Zeichen einer Peritonitis eröffneten Bauch 1. eine gallige Peritonitis ohne Zeichen irgendeiner Perforation an den Gallenwegen, auch bei der später auf dem Sektionstisch genau erfolgten Nachkontrolle fand sich diese nicht, in der Blase befanden sich Steine; 2. eine ausgedehnte schwere akute Pankreatitis, mit typischen Fettgewebsnekrosen in der Umgebung der Bauchspeicheldrüse.

Schematische Teilung in hypotonische und hypertonische Motilitätsstörung der Gallenwege wird *nicht immer* beim Krankheitsgeschehen vorhanden sein. So wie wir im Tierexperiment sahen, daß eine Cholecystitis zum mikroskopisch festgehaltenen Dauerspasmus der Portio duodenalis geführt hat, wird es auch oft bei einer hypotonischen Stauungsblase durch Entzündung und Steinbildung zu reflektorischen Spasmen gerade in der Portio duodenalis des *Oddi*-Sphincters kommen können. Die Hypermotilität und die Hypomotilität wird dann zu einer *allgemeinen Dyskinese der Gallenwege* mit einer Mischung von



Tonusnachlaß und Steigerung von Aktion, wie wir es auch bei vielen Obstipationsformen (*Schwarz*, *v. Noorden*) sehen, aber beides zusammen wieder oft zu verzögerter Gallenentleerung.

Kehren wir noch einmal zu der in der Reihe der Gallensteinursachen, der Stauung, der Entzündung, der Cholesterinvermehrung in der Galle wichtigen, stets notwendigen ersten Ursache zurück, so bleiben im Rahmen dieser Anschauung für Gallenstauung in der Blase im allgemeinen nicht Druck von außen, nicht primäre anatomische Veränderung wesentlichstes Moment, sondern da auch Cysticusknickung und Collumveränderung an der Hand der *Berg*schen Untersuchungen meist erst sekundär hervorgerufen sind, in erster Linie rein funktionelle Betriebsstörungen, vielleicht bisweilen unter Benutzung einer leichten anatomischen Anomalie. Diese konnten im wesentlichen zurückgeführt werden auf ein Zuviel oder Zuwenig muskulärer Aktion der Gallenwege. Daß gerade beim Menschen diese pathologischen Erscheinungen der Gallenwege vor allem die Steinbildung auftreten, so selten nur bei Tieren, spricht vielleicht in ähnlicher Weise wie beim Ulcus ventriculi (*Payr*) für die durch aufrechte Körperhaltung veränderte mechanische Einstellung und Funktion der Gallenwege, oder besser für eine biogenetisch noch nicht genügend eingetretene Umstellung der Muskelaktion der abdominellen Hohlorgane und ihrer nervösen Steuerung und ihres nervösen Reflexspiels untereinander auf diese andere Stellung. Auch *Schmieden* und *Rohde* betonen bei ihrer rein auf anatomisch topographischen Momenten beruhenden Auffassung von den Ursachen der verschiedenen Stauungsgallenblasen diese Bedeutung des aufrechten Ganges für die Pathogenese. Die Menschwerdung hat eben wie mancher andere „Fortschritt" auf dieser Erde nicht bloß Vorteile mit sich gebracht.

Dieser mit dem Begriff einer hypertonischen und hypotonischen Motilitätsneurose der Gallenwege gefaßte Zustand einer muskulär-funktionell bedingten Betriebsstörung derselben kann natürlich das Produkt ganz verschiedener Ursachen sein. Eine Disharmonisierung im ganzen vegetativen Nervensystem mit einer Umstellung in der Stärke der Einschaltung von Vagus oder Sympathicus auf das Organ, eine gesteigerte oder abgeschwächte Erregbarkeit nervöser Steuerung in diesem selbst, in den Nervenplexus und Ganglienzellen der Gallenwege und schließlich eine gesteigerte oder abgeschwächte Erregbarkeit der einzelnen glatten Muskelfasern oder mancher Muskelfasergebiete können ihn veranlassen. Die Änderung von nervöser Angriffsstärke kann bedingt sein sehr selten durch eine anatomische Nervenerkrankung selbst etwa bei Tabes- oder Vagusbleineuritis, oder durch nervöse, von andern Organen ausgehende Reflexe etwa beim Ulcus duodeni, aber wohl bei weitem am häufigsten durch gestörte hormonale Wirkungen, die durch Än-



derung des innersekretorischen Index wie in der Gravidität bei mancher Hyperthyreose usw., durch Ladungsänderung der einzelnen Gruppen des vegetativen Nervensystems andersartige Reaktion auf die Motilitätsreize bewirken oder durch Funktionsnachlaß aller innersekretorischen Organe im Alter ein Zuwenig an Ladung zusenden. Evtl. können auch wie durch den Cholesterinzusatz bei der Pilocarpinreizung im Tierexperiment im menschlichen Körper Sensibilisationen durch Hypercholesterinämie, durch einseitige Ernährung (Eiweiß), durch psychische Reize für das sympathische oder parasympathische System wirksam werden und dadurch zu gesteigertem Angriff führen.

Schließlich bleibt unter den Disponierten noch die bedeutende Gruppe der vegetativ stigmatisierten Astheniker, meist von *Stiller*schem Habitus, der von *Eppinger* und *Hess* zuerst in genialer aber etwas einseitiger Konzeption „Vagotoniker" genannten mit ihrer zur Forme fruste des *Basedow* fließend gehenden Übergangsform, wo Psyche und Soma meist in gleicher Weise und nicht bloß das vegetative Nervensystem stärker ansprechen auf alle Reize des Daseins; je öfter man diesen Konstitutionstyp betrachtet, desto mehr drängt sich die Überzeugung auf, daß hier eine schematische Teilung in vegetatives Nervensystem, innere Drüsen, Zentralnervensystem usf. unmöglich ist, daß es sich hier meist schon um ab ovo überempfindliche Konstitutionen handelt, selten um durch chronische Infektionskrankheiten (Tuberkulose) etwa so gewordene Konstitutionstypen.

Da wir aber gerade in den Eiweißabbauprodukten und im Fett die Motilitätsauslöser der Gallenwege kennen, wird vor allem einer zu starken oder zu schwachen Empfindlichkeit auf diese täglich in der Nahrung vorhandenen Reize sich die Motilitätsstörung der Gallenwege zeigen, so könnten sehr oft die hypertonische Motilitätsneurose mit ihren Folgen zurückgehen besonders etwa auf eine Eiweißüberempfindlichkeit und die hypotonische auf die umgekehrte Anlage in der Konstitution.

Was im Einzelfall gerade von all den angeführten Momenten in der angeführten Ursachenreihe das Hervorspringende ist, wird sich nicht immer mit Sicherheit entscheiden lassen.

Unterstützende Ursachen bei Gallenstauung. Im experimentellen Teil dieser Arbeiten konnte die große Bedeutung der inspiratorischen Druckanstiege für die Erleichterung der Expulsion gezeigt werden. Mit *Hofbauer* werden daher starke Beschränkungen der Zwerchfellaktion für einen wichtigen Hilfsfaktor bei der Entstehung der Gallensteine gehalten. Der fettleibige Emphysematiker wird vielleicht gerade diesem Moment auch seine stärkere Disposition zur Cholelithiasis mit verdanken. Eine junge Frau mit solitärem Cholesterinstein in nichtinfizierter Blase, bei einer seit dem 18. Lebensjahr bestehenden rechts-



seitigen Pleuraschwarte (ein Fall *v. Bergmanns*) weist ebenfalls auf diesen Entstehungsfaktor hin.

2. Sahen wir, wie schnelle Peristaltik des Duodenum und Dünndarms auch die Motilität der Gallenwege anregte. Obstipation und Cholelithiasis erscheinen so im Circulus vitiosus, der wohl meist auf gleiche Konstitution einer Dyskinese glatter Muskulatur im Abdomen erwachsen ist, die zuerst Gallenstauung zusammen mit der Verstopfung auslöst und später reflektorisch von den erkrankten Gallenwegen aus wieder neue nervöse Regulationsstörungen im Sinne intensiver Dickdarmhaustrierung und so Verstopfung herbeiführt und dann wieder Stauung und Beschwerden an den Gallenexpulsionsapparaten. Gerade auch diese akzidentellen Faktoren müssen berücksichtigt werden bei einer zielbewußten Therapie.

Folgerungen für die Therapie.

Therapeutische Bestrebungen werden aus diesen Anschauungen die Konsequenz ziehen, auf der einen Seite die normalen Entleerungsreflexe der Gallenwege möglichst anzuregen, andererseits aber alle gesteigerten Kontraktionsphänomene, vor allem die Spasmen an der Portio duodenalis Choledochi möglichst zu bekämpfen. Als geeignetstes für diesen letzten Zweck erwies sich am Krankenbette und im Tierexperiment immer wieder Atropin, dieses in England schon seit langem übliche, hier von *Ewald* und *E. Müller* ebenfalls sehr empfohlene Mittel bei Gallensteinbeschwerden. Ohne Beigabe von Morphium oder anderen Opiumderivaten genügt es, wenn es in größerer Menge von 1,5—3 mg täglich gegeben wurde, meist in Form der Zuckergranula, zur Bekämpfung der Schmerzen. Mehrere Male konnte bei dieser Behandlung ein schnelles Zurückgehen der vorher prall fühlbaren Gallenblase gefühlt werden unter gleichzeitigem Schmerzschwund. Die ebenfalls dadurch erzeugte Beseitigung der oft so schmerzhaften reflektorischen Kontraktionen an Magen und Darm infolge des auch an diesen Organen eintretenden Tonus- und Peristaltiknachlasses — siehe den ersten Teil dieser Untersuchungen — erklärt auch zum Teil den guten Erfolg des Atropin. Es reagierten nicht auf Atropin die beiden operierten Fälle von hypotonischen Stauungsblasen aus sehr verständlichen Gründen, bei der einen von diesen rief es sogar stets einen deutlich fühlbaren Gallenblasentumor und leichten Temperaturanstieg hervor infolge noch stärkerer Stauung in dieser mit zu schwachen vagalen Reizen arbeitenden Gallenblase. In solchen Fällen wird man natürlich Atropin absetzen müssen, diese sind aber sehr in der Minderzahl.

Zur Anregung des Gallenentleerungsreflexes wurden hier abends 1—2 Eßlöffel guten Olivenöls — ebenfalls ein altes Rezept — oder des billigeren Olei Arachidis gegeben, das gleichzeitig den großen



Vorteil eines sehr wirksamen Abführungsmittels hat. Dauernde kleine, aber häufige Gaben von Butter *(Klemm)* wurden hier nicht verabfolgt wegen der durch zu häufiges Fettangebot drohenden Hypercholesterinämie im Sinne *Chauffards*.

Die Kataplasmenbehandlung als Mittel leichter Anregung der Gallenwegmotilität und vor allem der Beseitigung ihrer Spasmen war die übliche recht energisch angewandte. Die Regelung des Stuhlganges durch Verwendung verschiedener salinischer Abführmittel je nach den Aciditätsverhältnissen am Magen im Sinne von *Ohly* wurde als Erzeuger von duodenaler und damit auch Choledochusperistaltik ebenfalls oft benutzt. Regelung des Stuhlganges ist unbedingt notwendig. Mit Cholaktol und Chologen waren die Erfolge recht wechselnde. Tiefatmungsübungen wurden, sobald das Bett verlassen werden konnte, konsequent betrieben. Als Schema der bei uns üblichen Klinikbehandlung könnte etwa folgendes gelten: Schonungsdiät mit mäßigen Eiweiß- und Fettmengen.

Morgens nüchtern heißes Karlsbader Wasser, $^1/_2$ Liter bei erhöhten oder normalen Säurewerten des Magens, heiße 5proz. Kochsalzlösung, $^1/_2$ Liter bei Sub- oder Anacidität. Erstes Frühstück, danach $^3/_4$—1 mg Atropin, heiße Kataplasmen 1—1$^1/_2$ Stunden.

Mittags: $^3/_4$—1 mg Atropin, heiße Kataplasmen 1—1$^1/_2$ Stunden.

Abends wieder in gleicher Weise.

Vor dem Einschlafen: 1—2 Eßlöffel Öl.

Später zur ambulanten Behandlung *Leube*sches Pulver, ohne Extrakt. Belladonnae, an Stelle dessen $^1/_2$ mg Atropin nach dem Mittag- und Abendessen mit $^1/_4$ bis $^1/_2$ Teelöffel des Pulvers.

Mit ähnlicher Therapie konnte eine große Anzahl Fälle von Cholelithiasis, leichter Cholecystitis und selten auch anscheinend reiner Neurose beschwerdefrei gemacht werden. Der Rat zu operativem Eingriff wurde erst gegeben bei Versagen dieser Therapie in 3—4-wöchentlicher Behandlung und bei häufigen Rezidiven.

In diesen Arbeiten wurde der Versuch unternommen, von den drei wesentlichen, in ihrer Bedeutung wechselnden Faktoren zur Steinbildung in den Gallenwegen, der Stauung, der Entzündung und der Cholesterinanreicherung in der Galle den ersten so häufig Voraussetzung der beiden anderen bildenden in seiner Entstehung genauer zu klären. Entgegen den bisher geltenden Ansichten, die in rein mechanischen Verhältnissen, Abknickung der Gallenwege, Druck von außen auf sie durch Korsett und Schwangerschaft die Ursache sehen, wird nun angenommen auf Grund des angeführten physiologischen, pathologisch-physiologischen und anatomischen Materials, daß Motilitätssteigerung an den Gallenwegen selbst im Sinne zu stark gesteigerter Aktion mit zu intensivem Verschluß am Sphincter *Oddis* oder zu geringer Aktion mit unge-



nügender Gallenblasenkontraktion die wesentlichste Ursache abgeben für die ungenügende Gallenexpulsion und für die Gallenstauung, die zur steinbildenden Cholesterinanreicherung und zum Hinaufwandern der Bakterien in den Gallenwegen und zur Cholecystitis mit und ohne Steinbildung führen kann.

In weiter entwickeltem Krankheitsbild verknüpfen sich dann nervöse Motilitätsstörung, Entzündung und Stein zu einem ewigen Wechselspiel, bei dem der eine oder der andere der Partner fehlen kann, aber als zeitlich erster und im Schmerzanfall besonders wieder hervortretender Mitspieler die Motilitätsneurose anzusehen ist.

Literatur.

[1]) *Aschoff* und *Bacmeister*, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — [2]) *Aoyama*, Zur Frage der Cholelithiasis. Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **57**. — [3]) *Aoyama*, Experimenteller Beitrag zur Frage der Cholelithiasis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **132**, 234. 1915. — [4]) *Bacmeister*, Die Entstehung des Gallensteinleidens. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **11**, 1. 1913. — [5]) *Bacmeister* und *Havers*, Zur Physiologie u. Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 8. — [6]) *Blad, Axel*, Studien über gallige Peritonitis ohne Perforation der Gallenwege. Arch. f. klin. Chirurg. **109**, 101. — [7]) *Bauer*, Konstitutionelle Disposition der inneren Krankheiten. Berlin 1917. — [8]) *Bainbridge* and *Dale*, The contractile mechanisme of the gallblader and its extrinsic nervous control. Journ. of physiol. **33**, 138. 1905. — [9]) *Berg*, Studien über die Funktion der Gallenblase unter normalen und gewissen abnormen Zuständen. Nord. med. Arch. **50**, H. 3, Afd. 1. — [10]) *v. Bergmann*, und *Gulecke*, Zur Theorie der Pankreasvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 32. — [11]) *Burkardt* und *Mueller*, Versuche über die Punktion der Gallenblase und ihre Darstellung. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **162**, H. 3—4. 1921. — [12]) *Chauffard* und *Grigaut*, Soc. d. Biologie 25. XI. 1911, zit. nach *Klinker*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 18. — [13]) *Chiari*, Über Typhus und Paratyphus in ihren Beziehungen zu den Gallenwegen. Verhandl. d. pathol. Ges. 1907. — [14]) *Courtade* und *Guyon*, Action du Pneumogastric sur l'excrétion biliaire. Comt. rend. de la soc. de biol. 1906, S. 399. — [15]) *Ehret* und *Stoltz*, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **6**, 350. 1900. — [16]) *Eiger*, Der sekretorische Einfluß des Nervus vagus auf die Gallenabsonderung. Zeitschr. f. Biol. **66**. 1916. — [17]) *Clairmont* und *Haberer*, Gallige Peritonitis ohne Perforation der Gallenwege. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **22**, 154. 1911. — [18]) *Ellinger*, Lymphagoge Wirkung und Gallenabsonderung. Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**. 1902. — [19]) *Eppinger* und *Hess*, Die Vagotonie. Berlin 1910. — [20]) *Ewald*, Die Leberkrankheiten. Leipzig 1913. — [21]) *Greving*, Die Innervation der Leber und des Gallengangssystems. In L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. — [22]) *Gulecke*, Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f. klin. Chirurg. **85**. 1908. — [23]) *Haberer* und *Clairmont*, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Cysticusstumpfes nach Cholecystektomie. Arch. f. Chirurg. **73**, 679. — [24]) *Hamarsten*, Zur Kenntnis der Lebergalle des Menschen. Nova acta Reg. soc. scient. Upsala **16**. 1894. — [25]) *Hotz*, Chirurgie der Gallenwege. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 52. — [26]) *Holzknecht* und *Lippmann*, Vereinfachung der klinischen Duodenalschlauchuntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 39. — [27]) *Kehr*, Cholelithiasis,



in spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von *Kraus-Brugsch.* — [28]) *Kehr,* Chirurgie der Gallenwege. Neue dtsch. Chirurg. 8. — [29]) *Kolm* und *Pick,* Die Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184,** 79. 1920. — [30]) *Konjetzny,* Über anormale ligamentäre Verbindungen der Gallenblase und ihre klinische und pathologische Bedeutung. Med. Klinik 1913, Nr. 39. — [31]) *Koerte,* Beiträge zur Chirurgie der Leber und Gallenwege. Berlin 1905. — [32]) *Klinkert,* Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 18. — [33]) *Knape,* Die Pankreashämorrhagie. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **121.** 1913. — [34]) *Lehmann,* Cholelithiasis und vegetatives Nervensystem. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 2. — [35]) *Lehmann,* Beitrag zur Klinik der Cholelithiasis. Med. Klinik 1921, Nr. 3. — [36]) *Leichtenstern,* Behandlung der Erkrankungen der Gallenwege, bearbeitet von Lenhartz und Stintzing. Handb. f. Therap. inn. Krankh. — [37]) *Lichtwitz,* Zur Genese der Gallensteine. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 12. — [38]) *Lichtwitz,* Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Niederschlägen in der Galle. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1907. — [39]) *Lichtwitz* und *Boch,* Der Kalkgehalt der Gallenblase und seine Bedeutung für die Bildung der Gallensteine. Dtsch. med. Wochenschr. **41.** 1915. — [40]) *Lichtwitz,* Diskussionsbemerkungen. 2. Tagung f. Verdauungs- und Stoffwechselerkrankung 1920. Verhandl. S. 120. — [41]) *Madrakowski* und *Sabat,* 9. Kongreß der deutschen Röntgengesellschaft 1913. — [42]) *Miyake,* Zur experimentellen Erzeugung von Gallensteinen mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **6,** 479. — [43]) *Mueller, L. R.,* Das vegetative Nervensystem. Springer, Berlin 1920. — [44]) *Medak* und *Pribram,* Klinisch-pathologische Bewertung von Gallenuntersuchung am Krankenbett. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27 und 28. — [45]) *Naunyn,* Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. — [46]) *Naunyn,* Die heutige Lehre der Cholelithiasis. Therap. d. Gegenw. 1900, Nr. 9. — [47]) *Naunyn,* Zur Naturgeschichte der Gallensteine und der Cholelithiasis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24.** 1912. — [48]) *Naunyn,* Die Gallensteine: Ihre Entstehung und ihr Bau. Fischer, Jena 1921. — [49]) *Payer,* Eingeweidesenkung und Konstitution. Zentralbl. f. Chirurg. 1921. — [50]) *Pobielski,* Zur Physiologie des Plexus coeliacus. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903, S. 338. — [51]) *Ricker,* Klinische und experimentelle Beiträge zur akuten Pankreasnekrose. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **77,** 729. — [52]) *Riedel,* Die Pathogenese, Diagnose und Behandlung des Gallensteinleidens. Fischer, Jena 1903. — [53]) *Rohde,* Zur Pathologie und Chirurgie der Steinkrankheit und der entzündlichen Prozesse der Gallenwege. Arch. f. klin. Chirurg. **112—113.** — [54]) *Rohde,* Beitrag zur Syntopie der Organe des Oberbauchraums. Anat. Anz. **54.** 1921. — [55]) *Rost,* Pathologische Physiologie des Chirurgen. Leipzig 1921. — [56]) *Rost,* Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchungen nach Cholecystektomie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26.** 1913. — [57]) *Rothmann-Mannheim,* Untersuchungen über die zelligen Bestandteile der durch Duodenalsondierung gewonnenen galligen Flüssigkeit und ihre differentialdiagnostische Verwertung. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33,** H. 4. 1921. — [58]) *Rous, Peyton* and *Philipp D. MacMaster,* The concentrating activity of the gallblader. Journ. of exp. med. **34,** Nr. 1. 1921. — [59]) *Schade,* Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Steinkopf, Dresden und Leipzig 1921. — [60]) *Scheele,* Der Keimgehalt der Gallenwege und seine Beziehung zur Technik der Cholecystektomie. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **125,** Heft 2. — [61]) *Schlimpert,* Beziehungen der Leber und Gallenwege zum weiblichen Genitale. Mohr-Staehelin, Handb. d. inn. Med. **6.** 1919. — [62]) *Schmieden,* Über die Stauungsgallenblase. Zentralbl. f. Chirurg. 1920, Nr. 41. — [63]) *Schmieden* und *Rohde,* Die Stauungsgallenblase mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Gallenstauungen. Arch. f. klin. Chirurg. **118,** 14. 1921. —



[64]) *Schmidt-v. Noorden*, Klinik der Darmkrankheiten. München u. Wiesbaden 1921. — [65]) *Schwarz*, Über hypokinetische und dyskinetische Formen bei Obstipation. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — [66]) *Seitz*, Die pathologischen Vorgänge im Organismus der Mutter während der Schwangerschaft und Geburt. Lehrb. d. Geburtsh. von Stoeckel. Fischer, Jena 1920. — [67]) *Singer* und *Holzknecht*, Über objektive Befunde bei spastischer Obstipation. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — [68]) *Stiller*, Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart 1907. — [69]) *Stepp*, Die Bedeutung der Duodenalsondierung für die Diagnose der Erkrankung der Gallenwege. Dtsch. med. Wochenschr. **43**. 1918. — [70]) *Storm van Leeuwen* und *van der Broeke*, Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**, Heft 5 u. 6. — [71]) *Tandler*, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre **1** (II). 1913. — [72]) *Vogel*, Zur Pathologie des Bindegewebes. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 30. — [73]) *Walzel*, Zur Frage der sog. Gallenblasenregeneration nach Cholecystektomie. Arch. f. klin. Chirurg. **115**, Heft 4. 1921. — [74]) *Westphal*, Muskelfunktion, Nervensystem u. Pathologie d. Gallenwege. I. Untersuchungen über den Schmerzanfall der Gallenwege und seiner ausstrahlenden Reflexe. II. Experimentelle Untersuchungen über die nervöse Beeinflußbarkeit der Bewegungsvorgänge der Gallenwege.



(Aus der Medizinischen und Nervenklinik zu Tübingen. [Direktor: Prof. Dr. *Otfr. Müller*].)

Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension.

Von
Prof. Dr. **Wilhelm Weitz,**
Leiter der Poliklinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 11. September 1922.)

Für die Entstehung der genuinen oder vasculären Hypertension werden dieselben Schädigungen verantwortlich gemacht wie für die Entstehung der Arteriosklerose. Es werden genannt schwere körperliche Arbeit und eine sitzende Lebensweise, Völlerei im Essen und Trinken, besonders der reichliche Genuß von Fleisch und Alkohol aber auch das Trinken von größeren Mengen Kaffee und Tee und völlig indifferenten Flüssigkeiten, Tabakmißbrauch, angestrengte geistige Beschäftigung, gemütliche Erregungen jeder Art, besonders solche depressiver Natur, chronische Infektionskrankheiten wie Lues und Tuberkulose, akute Infektionen wie Variola, Typhus, wiederholte Eiterungen, Stoffwechselerkrankungen wie Gicht und Diabetes und noch manches andere.

Daneben wird betont, daß auch ein erblicher Faktor für die Entstehung des Leidens von Bedeutung sein müsse, denn man finde es gelegentlich bei Geschwistern und die Kranken gäben oft an, daß ein oder mehrere Geschwister, daß eins der Eltern und gelegentlich auch beide, und nicht selten auch nahe Verwandte des erkrankten Elters an Herzleiden, Wassersucht oder Schlaganfall (Krankheitserscheinungen, die auf eine Hypertension mit großer Wahrscheinlichkeit hinweisen), gestorben seien. Solche Erfahrungen sind nicht nur in großer Zahl veröffentlicht, sondern auch jedem Arzt beinahe aus seiner eigenen Praxis bekannt, so daß kein ernsthafter Zweifel darüber besteht, daß die Hypertension erblich bedingt sein kann. Aber über die Frage, wie häufig sie es ist, sind sich die Autoren nicht einig. Ich führe als Beispiel *Broadbent*[1]) und *Hoffmann*[3]) an, die sich beide über die Erblichkeit der Herzkrankheiten mit Einschluß der Hypertension äußern. Jener sagt, daß es bei keiner Gruppe von Erkrankungen dringender sei nach der Familienanamnese zu for-



schen als bei Herzkrankheiten, während dieser meint, daß hereditäre Verhältnisse für ihre Diagnose selten von Belang seien. Zwischen beiden Ansichten pendeln nun die der anderen hin und her, wobei sich ein jeder, wie mir scheint, auf seine persönlichen Erfahrungen verläßt. Zusammenstellungen, aus denen man sich ein Bild darüber machen könnte, wie oft die Hypertension erblich ist, existieren nicht.

Ich suchte diese Lücke auszufüllen, indem ich eine größere Zahl von Hypertonikern, so wie sie gerade kamen, sammelte und feststellte, ob in ihrer Verwandtschaft, besonders bei ihren Eltern und Geschwistern, Hypertension oder auf Hypertension hinweisende Todesursachen sich häufiger finden, als man nach der Häufigkeit des Leidens erwarten darf, wobei ich bei einer familiären Häufung des Leidens noch darauf achtete, ob sich für diese Häufung nicht gemeinsame äußere Schädigungen verantwortlich machen ließen.

Die Feststellungen wurden bei 82 Hypertonikern gemacht. Es wurden bei ihnen genaue Familienanamnesen erhoben, es wurden so weit es ging, ihre Geschwister und sonstigen Blutsverwandten auf das Bestehen einer Hypertension untersucht, wobei mich besonders Frl. *Stroever* liebenswürdigerweise unterstützte, und es wurde nachgeforscht, ob irgendwelche besondere äußere Schädigungen auf sie selbst und auf die Hypertoniker ihrer Verwandtschaft eingewirkt hatten.

Unser Material, das im wesentlichen aus einer nicht ungebildeten kleinbäuerlichen seßhaften Bevölkerung in Tübingen und in Tübingens Umgebung besteht, war für solche Untersuchungen besonders geeignet. Die anamnestischen Angaben, die möglichst durch Befragen anderer Familienmitglieder nachkontrolliert wurden, erwiesen sich im allgemeinen als zuverlässig. Über Eltern und Geschwister waren die Kenntnisse meistens gut, über die Geschwister der Eltern nur bei der Minderheit, über die Großeltern wußte dagegen nur eine sehr kleine Zahl genaue Angaben zu machen.

Wenn ich soeben von Feststellungen sprach, so bin ich mir bewußt, daß anamnestischen Angaben nicht in jedem einzelnen Fall der Wert einer Feststellung zukommt. Ich weiß auch, daß aus richtigen Angaben noch nicht sichere Schlüsse zu ziehen sind, daß, wenn z. B. die Angaben über das gehäufte Vorkommen von Herzleiden oder Apoplexie in der Familie eines Hypertonikers richtig sind, dann noch nicht bewiesen ist, daß diese Erkrankungen die Folgen einer Hypertension sind. Schlüsse aus anamnestischen Angaben haben ja gewöhnlich nur einen mehr oder weniger großen Wahrscheinlichkeitswert und trotzdem sind, wie wir aus tausendfältiger ärztlicher Erfahrung wissen, diese Angaben von größter Wichtigkeit und man würde sich der Kenntnis der wichtigsten Tatsachen begeben, wenn man sie in unberechtigter Pseudoexaktheit zu gering bewerten würde.

Die Hypertoniker, von denen wir als Probanden ausgingen, hatten uns wegen Beschwerden konsultiert, die mit ihrer Hypertension in Zusammenhang standen. Es war von vornherein nichts über ein Vorkom-



men des Leidens in ihren Familien bekannt. Sie waren nur danach ausgesucht, daß sie und ihre Familie von Tübingen aus einigermaßen bequem erreichbar waren. Sie blieben in der Liste, auch wenn die familiären Nachforschungen ein so dürftiges Resultat ergaben, daß es weder im negativen noch positiven Sinne verwertet werden konnte. Es geschah das, damit die Gefahr, ein ausgesuchtes Material zu erhalten, vermieden wird. Auch einige hochbetagte Hypertoniker wurden absichtlich mit aufgenommen, obwohl diese aus Gründen, die noch zu besprechen sind, für die Entscheidung der Frage, welche Bedeutung einem erblichen Faktor zukommt, nicht sehr geeignet sind.

Summarische Zusammenstellungen über die erhaltenen Resultate geben kaum ein sicheres Bild von den wirklichen Verhältnissen. Es läßt sich in eine solche Zusammenfassung, ohne daß die Klarheit verloren geht, nicht gleichzeitig die Todesursache und das Todesalter der Eltern und der Blutsverwandten der Eltern, die Zahl der lebenden gesunden und kranken Geschwister, die Zahl, die Todesursache und das Todesalter der verstorbenen Geschwister und auf die Erkrankten möglicherweise einwirkende äußere Schädigungen hereinbringen; und doch müssen wir alles das erwähnen, um im einzelnen Fall ein richtiges Bild von der Wirksamkeit des hereditären Faktors zu bekommen.

So müssen denn über die einzelnen Fälle kurze Notizen gebracht werden. Ich habe die Fälle in 7 Gruppen geordnet. In der 1. Gruppe sind Fälle, bei denen das Vorkommen der Erkrankung durch 3 Generationen wahrscheinlich ist; in der 2. Gruppe sind Fälle, bei denen die Krankheit bei einem der Eltern oder beiden und bei mehreren Geschwistern des Erkrankten anzunehmen ist; in der 3. Gruppe sind die Fälle, bei denen die Krankheit bei einem der Eltern oder bei beiden und bei einem der Geschwister wahrscheinlich ist; in der 4. Gruppe können wir das Leiden nur bei einem der Eltern oder bei beiden, in der 5. Gruppe bei mehreren Geschwistern, in der 6. Gruppe bei einem der Geschwister annehmen, und in der 7. Gruppe endlich sind die Fälle, bei denen weder bei einem der Eltern noch bei einem der Geschwister noch bei sonstigen Verwandten Anhaltspunkte für das Bestehen der Hypertension vorhanden sind. In den Gruppen 1—6 finden sich auch Fälle, bei denen das Leiden auch bei entfernteren Verwandten angenommen werden darf.

Über die Einwirkungen äußerer Schädigungen auf die Erkrankten lasse ich mich später noch ausführlicher aus und spreche in den Krankengeschichten nur dann darüber, wenn besondere aus dem Rahmen des Gewöhnlichen herausfallende Schädigungen vorlagen.

Gruppe I.

1. B., Dekan, 61 Jahre. Seit mehreren Jahren Herzleiden. Blutdruck 250. Mutter im Alter von 52 Jahren an Gehirnschlag gestorben. Von 3 Geschwistern



der Mutter starb ein Bruder mit 50 Jahren an Gehirnschlag, auch der Vater der Mutter ist 51jährig an Gehirnschlag gestorben.

2. Gottliebin W., 63 Jahre. Herzbeschwerden, Blutdruck 212. 65jähr. Bruder Blutdruck 132, 64jähr. Schwester Blutdruck 190, 58jähr. Bruder Blutdruck 130, 43jähr. Tochter der 64jähr. Schwester Blutdruck 120, 32jähr. und 30jähr. Sohn des 58jähr. Bruders Blutdruck von 130. Vater der Probandin mit 72 Jahren an Brustwassersucht, 65jähr. Mutter an Herzschwäche gestorben. Vater der Mutter mit 56 Jahren an Schlaganfall gestorben, ebenso die 72jähr. Mutter der Mutter, die $^1/_2$ Jahr vor ihrem Tode nach einem Schlaganfall bereits eine Lähmung bekommen habe.

3. Antonie F., Inhaberin eines Putzgeschäfts, 49 Jahre, Herzbeschwerden. Blutdruck 205. Bruder mit 52 Jahren Blutdruck 125, Schwester von 50 Jahren Blutdruck 134, Schwester von 47 Jahren Blutdruck von 112, Mutter sei mit 67 Jahren an Wassersucht gestorben, sei viele Jahre herzleidend gewesen, ebenso sei deren Mutter nach jahrelangem Leiden an Wassersucht gestorben; Vater starb mit 56 Jahren an Leberleiden. Pat., die Arzttochter ist, hält mit ihren Familienangehörigen das Leiden für ein Erbteil von ihrer Großmutter her.

4. Heinrich F., Bauer, 78 Jahre. Herzbeschwerden, Blutdruck 230. Vater 83jähr. an Altersschwäche, Mutter 50jähr. an Hirnschlag gestorben. 73jähr. Bruder an Atemnot, 53jähr. Bruder an Schlag gestorben. Von 3 Töchtern des letzteren hat die eine mit 55 Jahren einen Blutdruck von 170 und dabei Herzbeschwerden, die andere 48jähr. hat Blutdruck von 125.

5. Lorenz M., 67 Jahre. Blutdruck 185, vor 3 Jahren Blutdruck 235. 57jähr. Schwester hat Blutdruck von 195 bei geringen Beschwerden. Keine anderen Geschwister. Vater im Alter von 72 Jahren, Mutter von 68 Jahren an Herzkrankheit, Vater der Mutter an Schlag gestorben.

6. Georg F., Feilenhauer, mit 65 Jahren wegen halbseitiger Lähmung und Herzbeschwerden die Poliklinik konsultiert, Blutdruck 204. Mit 70 Jahren an Schlaganfall gestorben, 1 Bruder und 2 Schwestern sind ebenfalls an Schlag, etwa im Alter von 65 Jahren gestorben, ein 72jähr. Bruder hat Blutdruck von 204. Über noch lebende Schwestern und einen Bruder ist nichts Sicheres zu erfahren. Mutter und Vater und väterlicher Großvater seien auch in unbekanntem Alter am Schlag gestorben.

Gruppe II.

7. Frau W. kommt mit 49 Jahren wegen Herzbeschwerden, hat mit 50 Jahren eine Apoplexie, Blutdruck 215. 57jähr. Schwester hat Herzbeschwerden, Blutdruck 202; 56jähr. Bruder lebt in Amerika, sei wahrscheinlich gesund, 51jähr. Schwester an Herzschlag gestorben, war außerdem zuckerkrank; 48jähr. Schwester an Wassersucht gestorben; 50jähr. Bruder Blutdruck 142; 48jähr. Bruder (Nr. 8) konsultiert mich wegen Herzbeschwerden, Blutdruck 180. Vater mit 71 Jahren an Gehirnerweichung, Mutter mit 48 Jahren an Wassersucht gestorben.

8. H., Weinhändler, 48 Jahre, Blutdruck 180, Bruder von Nr. 7.

9. Maria W. Mit 52 Jahren Klagen über Schwindelgefühl, Kopfweh und Herzklopfen, Blutdruck 200. Mit 53 Jahren Schlaganfall, mit 55 Jahren an Lungenentzündung gestorben. 54jähr. Schwester Blutdruck 130, 50jähr. Bruder Blutdruck 185, 44jähr. Schwester Blutdruck 160, 40jähr. Bruder nicht gemessen. Vater mit 71 Jahren an Herzleiden, Mutter mit 61 Jahren an Wassersucht gestorben.

10. Frau Christine K. wird 54jähr. wegen Herzbeschwerden behandelt. Blutdruckwerte 205, 250, 230. Im 55. Jahr nach Schlaganfall gestorben. 56jähr. Bruder Blutdruck von 170, 51jähr. Bruder von 130, über 50jähr. Bruder nichts bekannt. 49jähr. Schwester Blutdruck von 173. Vater mit 60 Jahren an Hirnschlag, Mutter mit 82 Jahren an Alterschwäche gestorben.



11. Martin K. konsultiert mit 35 Jahren die Poliklinik wegen Atemnot und Herzbeschwerden. Blutdruck 155, ist mit 39 Jahren an Grippe gestorben. Bruder von 45 Jahren hat Blutdruck von 165, Bruder von 44 Jahren Blutdruck 150, Schwester von 39 Jahren Blutdruck 125. Vater im Alter von 69 Jahren an Herzleiden, Mutter mit 55 Jahren an Magenkrebs gestorben.

12. Georg W. Mit 57 Jahren Atemnot, Herzklopfen, Schwindel. Blutdruck 180. Jetzt mit 58 Jahren wenig Beschwerden. Blutdruck 170. 59jähr. Schwester hat Blutdruck 165—170, 60jähr. Bruder von 180. Vater mit 45 Jahren an Lungenentzündung, Mutter mit 72 Jahren an Wassersucht gestorben.

13. Genoveva G., 54 Jahre Herzbeschwerden. Perpetuelle Arythmie. Blutdruck 245. 68jähr. und 43jähr. Schwester an Schlaganfall, 46jähr. Schwester an unbekannter Todesursache, 50jähr. Schwester und 46jähr. Bruder an Wassersucht gestorben. 63jähr. Schwester sei wahrscheinlich gesund. Vater mit 78 Jahren nach Erkältung, Mutter mit 62 Jahren an Schlaganfall gestorben. Ein Bruder der Mutter starb mit 70 Jahren an Schlaganfall, eine Schwester der Mutter mit 71 Jahren an unbekannter Todesursache.

14. Frau R., 58 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 220. Vater mit 52 Jahren an Herzleiden, Mutter mit 39 Jahren an unbekannter Todesursache gestorben. 62jähr. Schwester sei infolge Schlaganfalls gelähmt, Bruder mit 57 Jahren an Schlaganfall gestorben. 55jähr. Bruder gesund. 53jähr. Schwester leide an Kopf und Herz.

15. Paula M., 60 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 175. Eine Schwester mit 56 Jahren, eine andere mit 54 Jahren an Wassersucht gestorben. Eine auswärts lebende Schwester, die jünger als die Probandin ist, sei gesund. Vater mit 68 Jahren an Herzverfettung, Mutter mit 65 Jahren an Herzschlag gestorben, auch eine Schwester von ihr sei an diesem Leiden zugrunde gegangen.

16. Katharine T. konsultierte mit 65 Jahren die Poliklinik wegen Herzbeschwerden. Arteriosklerotische Aorteninsuffizienz. Blutdruck 190. Jetzt mit 67 Jahren Blutdruck 165. Eine Schwester mit 63 Jahren an Herzschwäche, eine andere mit 53 Jahren an Schlaganfall, Bruder mit 67 Jahren an Rückenmarksleiden gestorben. Vater mit 52 Jahren an Wassersucht, Mutter jung an Lungenentzündung gestorben. Ein Bruder des Vaters sei an Wassersucht, seine anderen Geschwister seien jung gestorben.

17. Theresia Z. konsultiert uns mit 59 Jahren wegen Herzbeschwerden. Blutdruck 200. Jetzt mit 64 Jahren 205. Ein Bruder mit 65 Jahren an Apoplexie gestorben. Von dessen Söhnen hat ein 50jähr. einen Blutdruck von 155, eine 44jähr. von 135, ein 41jähr. von 115. Eine Schwester der Probandin starb mit 57 Jahren an Wassersucht, eine andere mit 58 Jahren an Influenza, ein jüngerer Bruder sei gesund. Vater sei mit 70 Jahren an Herzerweiterung gestorben.

18. Zacharias B., 79 Jahre. Mit 73 Jahren Blutdruck von 200, jetzt von 220. Die beiden Brüder sind mit 74 und 69 Jahren an Schlag, Vater mit 75 Jahren an Altersschwäche, Mutter mit 69 Jahren an Schlag gestorben.

19. B. Theodor. Mit 61 Jahren Blutdruck 225, mit 66 Jahren Schlaganfall, mit 67 Jahren Blutdruck 230, nur noch geringe Residuen der Apoplexie. Früher Potator. Rüstiger, leistungsfähiger Mann, Bruder mit 55 Jahren an unbekannter Todesursache, Bruder mit 73 Jahren an Arterienverkalkung, Schwester mit 72 Jahren an Schlaganfall, Vater mit 83 Jahren, Mutter mit 85 Jahren gestorben. Vater sei immer ein gesunder Mann gewesen, Mutter habe viel am Herzen gelitten und 4—5 Wochen vor dem Tod einen Schlaganfall gehabt.

Gruppe III.

20., 21. Johann L., 59 Jahre und Viktoria Fl., 55 Jahre, Geschwister, konsultierten beide wegen Herzbeschwerden die Poliklinik. Blutdruck des Bruders



188, der Schwester 180. Keine anderen Geschwister. Mutter starb mit 75 Jahren an Schlaganfall, auch deren 3 Schwestern seien im Alter von 80, 81 und 82 Jahren am Schlaganfall, Vater mit 84 Jahren an Altersschwäche gestorben.

22. Frau R. Mit 64 Jahren wegen Herzbeschwerden die Poliklinik konsultiert, Blutdruck 180, mit 68 Jahren an ihrem Leiden gestorben. Eine Schwester von 57 Jahren hat Blutdruck 188, ein Bruder ist mit 63 Jahren an Lungenentzündung gestorben. Vater ist in hohem Alter, Mutter 56jährig an Herzleiden gestorben. Ein 38jähr. Sohn der Erkrankten und eine Tochter von 36 Jahren haben einen Blutdruck von 115.

23. Marie S., Hausfrau, 59jähr., Herzbeschwerden, Blutdruck 195. 55jähr. Schwester Blutdruck von 155; 53jähr. Bruder Blutdruck 168, 39jähr. Schwester von 135. Vater in unbekanntem Alter an Wassersucht gestorben.

24. B., Oberwärter, 61 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck zwischen 190 und 210. Von den 3 Geschwistern hat eine 60jähr. Schwester einen Blutdruck von 196, ein 57jähr. Bruder von 138, ein 54jähr. von 154. Mutter mit 62 Jahren an Wassersucht, Vater mit 72 Jahren an Schlaganfall gestorben.

25. D., Gottlieb, Schneider, 51 Jahre. Herzbeschwerden, Aufgeregtsein und Verstimmungen. Blutdruck 185. Schwester von 57 Jahren Blutdruck 165, von 50 Jahren 120, 1 Bruder in jungen Jahren an Epilepsie, Vater mit 83 Jahren an „Nervenleiden", Mutter mit 67 Jahren an Herzkrankheit gestorben.

26. Adolf D., Feilenhauer, mit 59 Jahren wegen stenokardischer Anfälle in der Poliklinik. Blutdruck 200. Mit 60 Jahren an seinem Leiden gestorben. 71jähr. Bruder Blutdruck 170, 51jähr. Bruder Blutdruck 130. Vater mit 64 Jahren an Schlaganfall, Mutter jung an unbekannter Krankheit gestorben.

27. Joseph H., 64 Jahre. Blutdruck 240. 65jähr. Schwester Blutdruck 205, 62jähr. Schwester Blutdruck von 163, 61jähr. Schwester von 140, 60jähr. Bruder von 138. 58jähr. Schwester und 54jähr. Bruder nicht gemessen. Vater Ende der 70ger, an Schlaganfall, Mutter an Altersschwäche gestorben.

28. Frau R., 63 Jahre, hat geringe Herzbeschwerden. Blutdruck 195. Bruder im Alter von 52 Jahren an Schlaganfall, Bruder mit 42 Jahren an Lungenleiden gestorben. Schwester von 64 Jahren hat Blutdruck von 135. Mutter ist mit 49 Jahren an Wassersucht gestorben, Vater mit 70 Jahren an Schlaganfall, ein Bruder der Mutter starb mit 55 Jahren an Wassersucht. Von dessen 2 Söhnen hat der eine 68jähr. Blutdruck von 135, ein 59jähr. (Trinker) von 120. Ein weiterer Bruder der Mutter ist mit 50 Jahren an Schlaganfall gestorben und dessen einzige 50jähr. Tochter hat bei Herzbeschwerden einen Blutdruck von 160.

29. Theodor St., Steuerinspektor, 59 Jahre, Herzbeschwerden, Blutdruck 195, 57jähr. Bruder an Herzschlag, 29jähr. Bruder an Blutvergiftung gestorben. Vater mit 64 Jahren an Herzschlag gestorben. Von den 3 Brüdern sei einer mit 60 Jahren, einer mit 51 Jahren, einer mit 48 Jahren gestorben und zwar alle an Herzkrankheit nur eine ledige Schwester sei 76 Jahre geworden. Von den Kindern des ersten Bruders sei eine Tochter mit 38 Jahren an Magenblutung, ein Sohn mit 59 Jahren an Nierenleiden gestorben. Der einzige Sohn des 2. Bruders sei mit 58 Jahren an Herzschlag gestorben. Über die 4 Kinder des jüngsten Bruders wisse man nichts.

30. Marie Sch., 52 Jahre. Blutdruck 195, Herzbeschwerden. Eine Schwester mit 52 Jahren nach zweimaligem Schlaganfall gestorben, die 3 übrigen Schwestern von 51, 47 und 46 Jahren seien gesund, die beiden letzteren haben Blutdruck von 137, resp. 109. 81jähr. Vater ist gesund, hat Blutdruck von 170. Mutter mit 68 Jahren an Wassersucht gestorben, 1 Schwester der Mutter in unbekanntem Alter an Pneumonie, eine andere mit 45 Jahren an Schlaganfall gestorben.

31. Friedrich K., 50jähr. Seit längerer Zeit Herzbeschwerden. Blutdruck 180, 200. Bruder ist mit 47 Jahren nach Schlaganfall und Lähmung gestorben, war längere Zeit herzkrank. Über das Befinden einer jüngeren Schwester nichts



bekannt. Vater mit 64 Jahren an unbekannter Todesursache, Mutter mit 56 Jahren an Schlag gestorben, nachdem sie infolge früherer Schlaganfälle mehrere Jahre gelähmt gewesen sei. Bruder der Mutter mit 48 Jahren an Schlag gestorben, 72jähr. Schwester der Mutter sei gesund.

32. Pauline S. Seit dem 49. Lebensjahr in Behandlung der Poliklinik wegen Herzbeschwerden; Blutdruck zwischen 230 und 255. Im 57. Jahre am Schlag gestorben. Bruder mit 42 Jahren an Magenkrankheit, Schwester mit 58 Jahren an Herzkrankheit, Schwester mit 58 Jahren an Magenleiden gestorben; die allein noch lebende 55jähr. Schwester hat Blutdruck von 155. Der Vater ist in jungen Jahren an Lungenentzündung gestorben. Die Mutter starb mit 59 Jahren an Schlaganfall, deren Schwester mit 71 Jahren an Wassersucht, deren Bruder mit 42 Jahren an Schlag.

33. Regine W., Wwe., 50jähr. Herzbeschwerden. Blutdruck 210. 51jähr. bei geringeren Beschwerden Blutdruck 200. 54jähr. Bruder Blutdruck 130, 56jähr. Schwester an Herzkrankheit gestorben. 59jähr. Schwester Blutdruck 125, 43jähr. Schwester Blutdruck 130. Vater mit 42 Jahren an Krebs, Mutter mit 78 Jahren an Schlag gestorben. Eine Schwester der Mutter starb 70jähr. an Wassersucht, eine andere Schwester an Krebs.

34. Johann H., 53jähr., Herzbeschwerden, Blutdruck 235. Ein Bruder im Alter von 38 Jahren an Herzleiden gestorben. Über 2 Brüder von 55 und 50 Jahren und eine Schwester von 49 Jahren ist nichts Sicheres zu erfahren. Vater ist mit Ende der vierziger Jahre herzleidend geworden und im Alter von 51 Jahren an seiner Erkrankung gestorben, nachdem er die letzten 4 Monate bettlägerig war. Mutter im Alter von 76 Jahren gesund.

35. Finanzrat H., 58 Jahre. Herzbeschwerden seit mehreren Jahren. Blutdruck 185. Von 4 Geschwistern im Alter von 42—62 Jahren leide das jüngste an Insuffizienz des Herzmuskels, die übrigen seien gesund. Nachuntersuchung war nicht möglich. Der Vater sei sehr lange herzleidend gewesen und mit 70 Jahren an Gehirnschlag gestorben. Mutter starb mit 84 Jahren an Lungenverschleimung. Pat. hält sein Leiden für ererbt.

36. Johann F., Schuhmacher, 56 Jahre, wird von der Augenklinik geschickt, wo schwere Gefäßerkrankung der Retina festgestellt ist. Blutdruck 240. Bruder sei im 48. Jahre nach dem 3. Schlaganfall gestorben, er sei 4 Jahre auf der rechten Körperseite gelähmt gewesen. 1 Schwester mit 18 Jahren an Schwindsucht, 1 andere mit 3 Jahren gestorben. Vater mit 50 Jahren an Schlaganfall gestorben, Mutter sei gesund.

37. Traugott T., Oberwärter, 64 Jahre. Mit 59 Jahren Blutdruck 230. Damals als arbeitsunfähig pensioniert, jetzt bei geringen Beschwerden Blutdruck von 195. Ein jüngerer Bruder leide an Herzasthma, eine Schwester sei gesund, der Vater ist mit 67 Jahren an Wassersucht gestorben.

38. Friedrich M., Schmied. Mit 44 Jahren wegen Herzbeschwerden in der Poliklinik. Blutdruck 175. Mit 49 Jahren keine Beschwerden, Blutdruck 205 bis 210. Ein Schwester im Alter von 46 Jahren soll an Arteriosklerose leiden, von 3 jüngeren Stiefgeschwistern hat das älteste, eine 42jähr. Frau, einen Blutdruck von 110. Die gemeinsame Mutter ist im Alter von 60 Jahren nach mehreren Schlaganfällen, der Vater an Lungenentzündung in jüngeren Jahren gestorben.

39. Elisabeth R., 55 Jahre. Herzbeschwerden, Blutdruck 165. Bruder starb im Alter von 57 Jahren an Wassersucht, 57jähr. Schwester leide an Husten, Vater sei mit 76 Jahren, Mutter mit 64 Jahren , beide an Wassersucht gestorben.

40. Kathrine N., Bauersfrau, 47 Jahre, Herzbeschwerden, Blutdruck 175 später 195. 51jähr. Schwester sei herzkrank, habe geschwollene Füße. Vater, 78jähr., an Schlag, Mutter mit 73 Jahren an Krebs gestorben.

41. B. m, im Alter von 58 Jahren Nasenbluten und Schwächeanfälle. Blut-



druck von 155, Bruder von etwa 57 Jahren herzleidend (nicht untersucht). Vater mit 70 Jahren an Schlag, Mutter mit 76 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

42. Mathilde H., 42 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 220. Ein 44 jähr. Bruder in Amerika sei wahrscheinlich gesund, ebenso 2 unverheiratete Schwestern von 31 und 26 Jahren. Vater im Alter von 50 Jahren an Herzschlag gestorben, nachdem er 2 Monate vorher einen schweren Herzkrampf gehabt habe. Vater hatte 6 Geschwister. Von diesen sind eine Schwester von 82 Jahren und ein Bruder von 75 Jahren wahrscheinlich an Altersschwäche gestorben, über das Schicksal eines Bruders ist nichts bekannt, eine Schwester starb mit 50 Jahren an Herzleiden, ein Bruder mit 50 Jahren an Herzschlag, ein Bruder mit 42 Jahren an Lungenentzündung. Von den 2 Söhnen der an Herzleiden verstorbenen Schwester ist ein 32 jähr. Sohn bei einer Alpenwanderung auf einer Hütte an Herzschwäche gestorben. Der jetzt etwa 50 jähr. Sohn des an Herzschlag verstorbenen Bruders und seine etwas jüngere Schwester sind, soviel die Pat. weiß, gesund.

43. B., Bürstenmacher, 55 Jahre. Mit 51 Jahren Blutdruck 180. Damals Herzbeschwerden. Jetzt bei Nachuntersuchung nur geringe Beschwerden bei Blutdruck von 225. Keine Geschwister. Vater mit 70 Jahren an Wassersucht, ein Bruder des Vaters an unbekannter Krankheit, ein anderer an Magenleiden, beide in unbekanntem Alter gestorben. Mutter mit 58 Jahren an Lungenentzündung, von ihren 6 Geschwistern sind 2 mit 48 und 75 Jahren an Gehirnschlag gestorben, ein Bruder starb mit 45 Jahren an Epilepsie, ein Bruder und eine Schwester mit etwa 80 Jahren an Altersschwäche.

44. Frau Kathrine Th. Im Alter von 50 Jahren die Poliklinik wegen Herzbeschwerden konsultiert. Damals Blutdruck 220. Später Halbseitenlähmung. Jetzt mit 54 Jahren Blutdruck von 195. 52 jähr. Schwester hat Blutdruck von 155, 51 jähr. Bruder von 120, 44 jähr. Bruder von 120. Mutter mit 75 Jahren an Herzlähmung, Vater im gleichen Alter an Herzschlag gestorben. 2 Schwestern des Vaters mit 65 Jahren an Wassersucht gestorben.

45. Kathrine S., 59 Jahre. Abmagerung und Appetitlosigkeit. Keine Herzbeschwerden. Blutdruck über 220. Etwas ältere Schwester sei gesund. Vater mit 40 Jahren an den Folgen der Trunksucht, Mutter mit 61 Jahren an Wassersucht gestorben. Auch Schwester der Mutter ist in unbekanntem Alter an Wassersucht gestorben.

46. G., Schreinermeister, 41 Jahre. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Herzbeschwerden, seit ca. $^1/_2$ Jahren bestehend. Blutdruck 225. Älterer Bruder und 2 jüngere Schwestern seien gesund. Vater mit 71 Jahren und Mutter mit 66 Jahren an Schlaganfall, Schwester der Mutter mit 53 Jahren an Wassersucht gestorben.

47. Georg E., 51 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 145. 45 jähr. Schwester sei wahrscheinlich gesund. Vater mit 72 Jahren an unbekanntem Leiden, Mutter und eine Schwester der Mutter mit 68 Jahren an Wassersucht gestorben.

48. Frau Prof. G., 43 jähr., kommt wegen Herz- und Kopfbeschwerden, hat mit 40 Jahren Schlaganfall erlitten. Blutdruck 187. 2 jüngere Geschwister seien gesund. Mutter hatte im Alter von 40 Jahren ebenfalls einen Schlaganfall und starb mit 44 Jahren.

49. Marie B., ledig, 54 Jahre, Herzbeschwerden seit 1 Jahr. Blutdruck 191. Keine Geschwister. Vater mit 45 Jahren an Schlag, Mutter mit 67 Jahren an Herzschwäche gestorben.

50. Caroline G., Herzbeschwerden, Blutdruck 185. Perpetuelle Arythmie. Über eine 75 jähr. und eine 62 jähr. Schwester und einen 70 jähr. Bruder ist nichts Sicheres zu erfahren. Eine Schwester von 71 Jahren hat mehrere Schlaganfälle gehabt und leide an Zuständen von Herzschwäche, hat aber nur einen Blutdruck von 115. Der Vater ist mit 50 Jahren an Herzerweiterung, die Mutter mit 66 Jahren an Magenschluß gestorben.

51. Bertha F., 44 Jahre, kommt wegen Herzbeschwerden. Blutdruck 155. Vater mit 72 Jahren an Magenkrankheit, Mutter mit 53 Jahren an Wassersucht, einziger Bruder in jungen Jahren an Tuberkulose gestorben.

52. Kathrine L. konsultierte 48jähr., die Poliklinik wegen Herzbeschwerden. Blutdruck über 200. 65jähr. Schwester Blutdruck von 150, 60jähr. Schwester von 115, 51jähr. Schwester von 105. Vater mit 60 Jahren an Gliederweh, Mutter mit 59 Jahren an Wassersucht gestorben.

53. Israel W. Mit 53 Jahren Harndrang, Kopfweh, Herzbeklemmung, Blutdruck 170. Jetzt mit 61 Jahren Blutdruck 165, geringe Beschwerden. Keine Geschwister. Vater mit 84 Jahren an unbekannter Krankheit, Mutter mit 56 Jahren an Wassersucht gestorben.

54. Frau Lina W., 51 Jahre. Herzbeschwerden. Perpetuelle Arythmie. Blutdruck 182. 50jähr. Bruder Blutdruck von 130, über 49jähr. Bruder nichts bekannt. Vater mit 72 Jahren an Altersschwäche, Mutter sei Jahre leidend gewesen und mit 59 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

55. Kathrine R., Heizersfrau, Herzbeschwerden. 48jähr. Blutdruck 175, jetzt mit 49 Jahren Blutdruck 195. 3 jüngere Geschwister seien gesund, Mutter gesund. Vater sei kurz nach seinem 60. Jahre an Schlaganfall gestorben.

56. Frau Marie W. Im Alter von 58 Jahren wegen Herzbeschwerden die Poliklinik konsultiert. Blutdruck 175. Zeichen alter Apoplexie. Jetzt mit 60 Jahren Blutdruck 205. 52jähr. Bruder hat Blutdruck von 120. Vater mit 73 Jahren an unbekannter Todesursache, Mutter mit 63 Jahren an Herzkrankheit gestorben.

57. David Sch., Bauer. Mann der 55jähr. Nichte des Falles 4. Herzbeschwerden. Blutdruck 205. 56jähr. Bruder Blutdruck 132. 43jähr. Schwester 145. Vater mit 63 Jahren an Herzleiden, Mutter mit 61 Jahren an Halsleiden gestorben.

58. Marie Th., ledig, 51 Jahre. Seit 4 Jahren in Behandlung der Poliklinik. Blutdruck zwischen 240 und 250. Ausgesproche e Retinitis albuminurica. Dabei keine Symptome der Niereninsuffizienz. 48jähr. Schwester an Schwindsucht gestorben, 62jähr. Bruder hat Blutdruck von 120, 58jähr. Schwester von 125, 57jähr. Bruder von 95, 49jähr. Bruder von 125. Vater mit 63 Jahren an Hirnschlag, Mutter mit 69 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

59. Leo J., Bauer, 56 Jahre, hat keine Beschwerden von seiten des Herzens. Wird von der chirurgischen Klinik geschickt mit der Anfrage, ob der Zustand des Herzens Leistenbruchoperation erlaube. Blutdruck 185. Perpetuelle Arythmie. Vater mit 56 Jahren Carcinoma maxillae, Mutter mit 64 Jahren an Wassersucht gestorben.

60. Rosa M., 56 Jahre. Vor 3 Jahren nächtliche Anfälle von Atemnot und Beengungsgefühl auf der Brust. Blutdruck 190. Jetzt Blutdruck 205, dabei keine Beschwerden. Die 2 Geschwister sind nach Amerika ausgewandert. Vater an Auszehrung, Mutter mit 68 Jahren an Herzschlag gestorben.

61. Ferdinand B., Drechsler. Mit 57 Jahren Herzbeschwerden. Blutdruck von 235. Jetzt mit 65 Jahren Atemnot, Oedem, Blutdruck 235. 60jähr. Schwester Blutdruck von 140, ein 59jähr. Bruder Blutdruck 140. Vater mit 68 Jahren an Wassersucht, Mutter mit 70 Jahren an Schlag gestorben.

62. Carl G., Gewerbelehrer. Herzbeschwerden. Mit 35 Jahren Blutdruck von 220, mit 37 Jahren von 225. Keine Geschwister. Vater mit 71 Jahren an Blasenleiden, Mutter mit 68 Jahren an Wassersucht gestorben.

63. Frau Elisabeth Sch., mit 56 Jahren Herzbeschwerden, Blutdruck 190, jetzt mit 60 Jahren bei geringeren Beschwerden Blutdruck 190. Über 51jähr. Bruder nichts bekannt. Vater sei mit 36 Jahren erfroren, Mutter mit 78 Jahren an Wassersucht gestorben.



Gruppe V.

64. August D. Mit 55 Jahren Herzklopfen, Schwindel, Blutandrang zum Kopf, Blutdruck 180; mit 60 Jahren Blutdruck 190, mit 62 Jahren 220; im gleichen Jahr an Schlag gestorben. Bruder von 65 Jahren Blutdruck von 220, ohne stärkere Beschwerden, Bruder von 54 Jahren an Schlag gestorben, Bruder von 57 Jahren Blutdruck 130. Vater mit 65 Jahren an Asthma, Mutter mit 62 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

65. Frau B., 65 Jahre. Frau von Nr. 61. Blutdruck 200. 2 Brüder mit 61 Jahren an Schlag, Vater mit 60 Jahren an unbekannter Todesursache, Mutter mit 83 Jahren an Altersschwäche gestorben.

66. Karl M., Oberlehrer, 59jähr., konsultiert die Poliklinik wegen Kopfdruck und Gedächtnisschwäche. Blutdruck 210, jetzt 61jähr. hat er keine Beschwerden mehr. Blutdruck 190. Ein Bruder sei herzkrank, konnte nicht untersucht werden. Eine Schwester sei 51jähr. an Herz- und Unterleibsleiden gestorben. Vater in jungen Jahren, Mutter mit 75 Jahren an Magenverschluß gestorben.

Gruppe VI.

67. Frau Pauline G., 38 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 165. Von 4 Geschwistern von 46—36 Jahren nur ein 42jähr. Bruder erreichbar, dessen Blutdruck 175 beträgt. Vater im Alter von 54 Jahren gestorben, sei lange Zeit bettlägerig gewesen und habe viel gehustet.

68. Frau R., 49 Jahre. Herzbeschwerden. Blutdruck 240. Eine Schwester von 52 Jahren augenscheinlich gesund, eine 50jähr. Schwester hat Blutdruck von 147, eine 46jähr. Schwester von 185, 2 Zwillingsbrüder im Alter von 43 Jahren seien gesund. Vater im Alter von 79 Jahren an Altersschwäche, Mutter mit 73 Jahren gestorben, habe viel an Atemnot gelitten.

69. Frau Marie H., Wwe., 54 Jahre, Herzbeschwerden, Blutdruck 220. 51jähr. Schwester hat die gleichen Beschwerden bei Blutdruck von 175. 53jähr. Bruder Blutdruck 115, 49jähr. Schwester von 105, 48jähr. Bruder von 110, 46jähr. Schwester von 135, 44jähr. Schwester von 115. Vater mit 78 Jahren an Verletzung, Mutter mit 46 Jahren an Lungenentzündung gestorben. Bei einer nachträglichen Untersuchung hat die 51jähr. Schwester Blutdruck von 120. Herzbeschwerden sind verschwunden. (In die Tabelle ist der ursprüngliche höhere Blutdruck eingetragen.)

70. B., Schriftsetzer, 58 Jahre, Schwager von Nr. 32, leichte Herzbeschwerden. Blutdruck 175. 59jähr. Schwester ebenfalls Blutdruck 175, 49jähr. Bruder von 125. Vater und Mutter über 60 Jahre geworden und an unbekannter Krankheit gestorben. Die 78jähr. Schwester der Mutter hat einen Blutdruck von 210.

71. Rosine St., 56 Jahre. Seit $1^1/_2$ Jahren viel Herzbeschwerden. Blutdruck 195. Schwester im Alter von 46 Jahren an Herzleiden gestorben. Bruder von 63 Jahren hat Blutdruck 135. Vater in jungen Jahren an unbekannter Krankheit gestorben, Mutter im Alter von 72 Jahren gestorben, hatte viel an Kurzluftigkeit gelitten.

72. Barbara H., 48jähr., kommt wegen Halbseitenlähmung, Blutdruck 210, in dem gleichen Jahre nach neuem Schlaganfall gestorben. Die 47jähr. Schwester, die in ihrer Heimat aufgesucht wird, hat im Jahre 1914 Schlaganfall erlitten, zeigt noch Reste davon, verweigert die Blutdruckmessung. 49jähr. Bruder hat Blutdruck 125. Vater mit 80 Jahren an Altersschwäche, Mutter in jungen Jahren an Lungenleiden gestorben.

73. Georg D., 67 Jahre, Weberobermeister. Keine Herzbeschwerden. Völlig leistungsfähig. Vor 14 Tagen Ophthalmophlegia externa. Blutdruck 220. Ein Bruder Ende der 70er Jahre an Altersschwäche gestorben. Ein Bruder von 66 Jah-



ren sei gestorben, nachdem er vorher kindisch geworden sei, 78jähr. Schwester ist gesund, Blutdruck 138, ein Bruder starb Ende der 50er Jahre an Schlaganfall. Vater sei mit 82 Jahren an Altersschwäche, Mutter mit 68 Jahren an unbekanntem Leiden gestorben.

74. Wilhelm B., 54 Jahre. Seit mehreren Monaten Husten und Atembeschwerden. Blutdruck 225. 62jähr. Schwester sei schwach auf dem Herzen, 51jähr. Bruder hat Blutdruck 130. Vater mit 45 Jahren an Tuberkulose, Mutter mit 80 Jahren an Altersschwäche gestorben.

75. Frau Rosine H., 59 Jahre, Herzbeschwerden, Blutdruck 230, 240. Bruder von 41 Jahren an Lungentuberkulose gestorben, 63jähr. Bruder seit 9 Jahren herzkrank, der Arzt habe Arterienverkalkung festgestellt, 61jähr. Bruder in Amerika, 57jähr. Schwester und 55jähr. Bruder seien gesund. Vater mit 58 Jahren, Mutter mit 59 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

76. Heinricke E., Schuhmachersfrau, 60 Jahre. Klagen über Herzbeklemmungen. Bruder von 65 Jahren Lokomotivführer, pensioniert wegen Schwindelgefühl (nicht untersucht), ein anderer von 55 Jahren Blutdruck 130. Vater mit über 70 Jahren an Gehirnerweichung, Mutter mit 68 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

Gruppe VII.

77. Severin B., 54 Jahre, Herzbeschwerden, Blutdruck 220, Keine Geschwister. Vater starb mit 65 Jahren, habe viel an Atemnot gelitten, was der Sohn allerdings durch den Steinhauerberuf erklärt, Mutter sei mit 72 Jahren an Brustkrebs gestorben.

78. Kathrine H., 54 Jahre. Blutdruck 208. Seit mehreren Jahren Kopfschmerzen und Schwindelanfälle. 52jähr. und 48jähr. Bruder seien wahrscheinlich gesund. Vater mit 45 Jahren an Auszehrung, Mutter mit 38 Jahren an Lungenentzündung gestorben.

79. Adolf R., Tagelöhner, 57 Jahre. Im Jahre 1916 die Poliklinik wegen Hustens und Atemnot konsultiert. Blutdruck schwankt zwischen 200 und 235. Jetzt ähnliche Klagen, aber Blutdruck nur 170. Eine ältere Schwester sei gesund. Vater sei im Alter von 66 Jahren gestorben, habe viel an Kurzluftigkeit gelitten, Mutter mit 40 Jahren am Kummer gestorben.

80. C. W., Fabrikant, 60 Jahre. Seit ca. 2 Jahren Herzbeschwerden. Blutdruck 210. 8 Geschwister im Alter von 40—56 seien gesund. Untersuchung dieser Geschwister nicht möglich. Vater mit 74 Jahren an Altersschwäche, Mutter mit 45 Jahren an Carcinom gestorben. Hat sehr viel gearbeitet, oft aufregende Arbeit, dabei gut gelebt und viel geraucht. Nachträglich erfahre ich von einem zur Familie gehörigen Kollegen, daß der 56jähr. Bruder seit einiger Zeit Beschwerden habe, die ihm auf Hypertension sehr verdächtig seien. Doch sei Blutdruckmessung nicht vorgenommen worden.

81. Mathilde K., 58jähr. Halbseitenlähmung. Blutdruck 190. Bruder von 55 Jahren hat Blutdruck 150, von 54 Jahren von 130. Vater habe lange Jahre an Asthma gelitten, im Alter von 63 Jahren an Lungenentzündung gestorben. Mutter starb mit 64 Jahren an Magengeschwür.

82. Frau K., 47 Jahre, hat Schmerzen in der Magengegend. Habe in den letzten Wochen 3mal Anfälle von Herzschwäche gehabt. Blutdruck 205. Bruder von 38 Jahren sei gesund. Vater, 75jähr., lebt, Mutter, 65jähr. an Lungenentzündung gestorben, sei vorher gesund gewesen.

Um die Frage der erblichen Bedingtheit der Hypertension zu entscheiden, ist zunächst festzustellen, ob und wie häufig in der direkten Ascendenz und speziell bei den Eltern das gleiche Leiden vorhanden ist.



Eine absolut sichere Entscheidung würde sich nur durch Blutdruckmessungen treffen lassen, die bei den Eltern der Hypertoniker gemacht würden. Da sie fast ausnahmslos schon gestorben waren, war dieser Weg verschlossen. So bleiben als einziger Anhaltspunkt über das Bestehen des Leidens bei den Eltern die Angaben über ihre Krankheiten und die Ursache ihres Todes übrig. Der natürliche Tod für den Hypertoniker ist der Tod an Herzinsuffizienz oder an Schlaganfall. Nun wird man natürlich nicht erwarten, daß jeder Hypertoniker unter diesen Erscheinungen stirbt. Interkurrente Erkrankungen können zum Tode führen ehe die Hypertension Beschwerden macht, ja ehe sie auftritt; und die Hypertension braucht nicht jedes Mal subjektive Störungen zu machen und das Leben abzukürzen. Ich kenne Hypertoniker in den 60iger Jahren, die von ihrer seit Jahren beobachteten Hypertension nicht die geringsten Beschwerden haben und außerordentlich frisch und leistungsfähig sind, so daß ich glauben möchte, daß sie noch manches Jahr leben werden, und habe bei Hypertonikern in den 80iger Jahren, die sich völlig gesund fühlen, seit Jahren eine ganz gleich bleibende Blutdruckerhöhung feststellen können, so daß man bei ihnen wohl mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf ein Bestehen der Hypertension schon lange Jahre vor der ersten Druckmessung schließen darf.

Andererseits muß, wie hier nicht näher angeführt zu werden braucht, nicht jeder Schlaganfall und jede Herzinsuffizienz seine Ursache in einer Hypertension zu haben. Doch ist zu bemerken, daß nach *A. Lippmann*[4]) fast ausnahmslos bei Apoplektikern eine stärkere Blutdruckerhöhung vorhanden ist, und daß unter unserem Material eine Ursache für Herzinsuffizienz und Apoplexie, die anderwärts wohl häufiger vorkommt, die Spätlues nur eine ganz geringe Rolle spielt.

Von unseren 82 Probanden wurde 63 mal (das ist in 76,8%) angegeben, daß eins der Eltern (54 mal) oder auch beide (in 9 Fällen) an Herzleiden, Herzschlag, Wassersucht oder Schlaganfall gestorben seien. Demgegenüber wurde von 267 Probanden über 44 Jahre, die keine auf Hypertension hinweisende Beschwerden hatten, sondern wegen irgend eines anderen Leidens gekommen waren, nur in 81 Fällen (d. i. in 30,3%) angegeben, daß eins der Eltern oder auch beide (10mal) an einem Herzleiden oder am Schlaganfall gestorben seien. Die 267 Vergleichspersonen hatten, wie ausdrücklich betont sei, nur das gemeinsam, daß sie keine auf Hypertension verdächtigen Klagen vorbrachten, es wurde dagegen nicht von ihnen verlangt, daß sie einen normalen Blutdruck hatten. Blutdruckmessungen sind nur bei einem Teil von ihnen gemacht worden und haben das gelegentliche Vorkommen von Hypertension ergeben. Hätte man nur Leute mit normalem Blutdruck nach der Todesursache ihrer Eltern gefragt, so wäre Herzleiden oder Schlaganfall sicher noch seltener angegeben worden.

Die angegebene Prozentzahl von 30,3% wurde in den verschiedenen Altersstufen mit großer Annäherung erreicht, was für die Richtigkeit der Zahl spricht. Unter 89 Probanden zwischen 45 und 50 Jahren kamen Herzleiden oder Schlaganfall in der direkten Ascendenz bei 33,7%, unter 76 zwischen 51 und 55 Jahren in 26,3%, unter 49 zwischen 56 und 60 Jahren in 28,6%, unter 28 zwischen 61 und 65 Jahren in 32,1%, unter 25 Probanden über 66 Jahren in 32% vor.

Nun werden wir die Angabe, ob ein Schlaganfall oder Herzleiden bei einem der Eltern des Erkrankten vorgekommen ist, nicht stets gleich bewerten. Wir werden sie geringer bewerten, wenn der Tod in hohem Alter erfolgt, denn auch ohne Hypertension wird dann der Tod oft unter den Erscheinungen der Herzschwäche eintreten und encephalomacische Herde werden dann nicht selten auch ohne Blutdrucksteigerung das Bild eines Schlaganfalls machen können.

Von den 63 Hypertonikern unserer Zusammenstellung, die eins ihrer Eltern oder beide an Herzleiden oder Schlaganfall verloren hatten, konnten 3 keine Angaben über das Todesalter machen. Von den an Herzleiden oder Schlaganfall verstorbenen Eltern der übrigen 60 Probanden erreichten 15% ein Alter bis zu 50 Jahren, 21,7% zwischen 51 und 60 Jahren, 50% zwischen 61 und 70 Jahren und 13,3% über 70 Jahre. Demgegenüber erreichten von den an Herzleiden oder Schlaganfall gestorbenen Eltern der 81 Personen (die bei der Befragung von 267 beliebigen Personen herausgefunden waren) nur 8,6% ein Alter bis zu 50 Jahren, 18,3% zwischen 51 und 60 Jahren, 42% zwischen 61 und 70 Jahren und 30,9% über 70 Jahre. Beide Male ist das Alter des zuerst verstorbenen Elters in Rechnung gesetzt, wenn Vater und Mutter an Herzleiden oder Schlaganfall gestorben sind. Berechnen wir nun noch, wie häufig und in welchem Alter die 82 Hypertoniker und die 267 beliebigen Personen ihre Eltern an Schlaganfall oder Herzleiden verloren haben, wobei wieder nur der zuerst gestorbene Elter gezählt wird, wenn beide daran gestorben sind. Bei 11% der Hypertoniker und bei 2,6% beliebiger Personen war der Elter im Alter bis zu 50 Jahr, bei 15,9% der Hypertoniker und 5,6% beliebiger Personen war der Elter zwischen 51 und 60 Jahren, bei 36,6% der Hypertoniker und bei 12,7% beliebiger Personen war der Elter zwischen 61 und 70 Jahren, bei 9,8% der Hypertoniker und bei 9,4% beliebiger Personen war der Elter im Alter über 70 Jahre an den angegebenen Erkrankungen gestorben. Aus diesen Zahlenzusammenstellungen ist deutlich zu ersehen, daß Eltern von Hypertonikern nicht nur viel häufiger an Schlaganfall und Herzleiden starben als Eltern beliebiger Personen, sondern daß sie an diesem Leiden viel fürher starben.

Wenn übrigens der Elter eines jüngeren Hypertonikers in verhältnismäßig hohem Alter an Herzleiden oder Schlaganfall stirbt, so ist das



zwar weniger beweisend für eine erbliche Bedingtheit des Leidens, läßt sich aber doch damit wohl vereinbaren. Die Krankheit kann bei dem Probanden früher beginnen als bei seinem erkrankten Elter. Es kann, worauf später näher einzugehen sein wird, die Hypertension, auch wenn sie bei beiden gleichzeitig beginnt, bei dem Probanden durch äußere Schädigungen früher manifest werden und zum Tode führen, während sie beim Elter infolge Fehlens dieser Schädigungen lange ertragen wird. Es scheint endlich zuweilen die Hypertension in jüngeren Jahren stärker zu sein und eine höhere Gefahr bedeuten zu können als in älteren Jahren. Wenn das für Sohn und Vater gilt, so können sich große Differenzen im Todesalter ergeben, wenn der Vater durch die gefährliche Periode glücklich hindurchkommt, während der Sohn in ihr stirbt. Aus mehreren unserer Krankengeschichten läßt sich erkennen, wie allmählich und oft ohne unser Zutun die Hypertension langsam geringer wird und die dadurch bedingten Beschwerden gleichzeitig nachlassen (s. Fall 5, 12, 16, 29, 37, 47, 53, 66).

Das gewöhnliche ist immerhin, daß bei den Eltern junger Hypertoniker der Tod an Herzleiden oder Schlaganfall früher eintritt als bei den Eltern älterer Hypertoniker. Von unseren 60 Hypertonikern, von deren Eltern eins oder beide an Herzleiden oder Schlaganfall in einem bekannten Alter gestorben waren, hatten 16 ein Alter bis zu 50 Jahren, 33 ein Alter von 51—60 Jahren, 11 ein Alter über 60 Jahre, davon 2 über 70 Jahre. Ich betone, daß dies das Lebensalter, nicht etwa das Alter ihres Todes ist.

Der Tod an Apoplexie oder Herzleiden erfolgte bei dem Elter (wenn beide daran gestorben sind, ist der zuerst Gestorbene gemeint) der 16 Hypertoniker, die ein Alter bis zu 50 Jahren hatten, in 25% der Fälle in einem Alter bis zu 50 Jahren, in 25% der Fälle in einem Alter von 51—60 Jahren, in 37,5% im Alter von 61—70 Jahren, in 12,5% im Alter über 70 Jahre; der Tod erfolgte bei dem Elter der 33 Hypertoniker, die ein Alter zwischen 51—60 Jahren hatten, in 9,1% der Fälle in einem Alter bis zu 50 Jahren, in 15,2% in einem Alter von 51—60 Jahren, in 60,6% im Alter von 61—70 Jahren, in 15,2% im Alter über 70 Jahre, der Tod erfolgte bei dem Elter der 11 Hypertoniker, die ein Alter über 61 Jahre hatten, in 18,2% der Fälle in einem Alter bis zu 50 Jahren in 27,3% in einem Alter von 51—60 Jahren, in 45,5% im Alter von 61—70 Jahren, in 9,1% im Alter über 70 Jahre.

Vergleichen wir das Todesalter von den Eltern der Probanden, die bis zu 50 Jahre alt sind, mit demjenigen, die ein Alter zwischen 51 und 60 Jahren haben, so wird die Berechtigung der eben angegebenen Behauptung, daß das durchschnittliche Todesalter des an Schlaganfall oder Herzleiden verstorbenen Elters der jüngeren Probanden ein niedrigeres ist als das der älteren Probanden, klar ersichtlich. Das Todes-



alter der an Herzleiden oder Schlaganfall verstorbenen Eltern der 11 über 60 Jahre alten Probanden ist zwar wieder niedriger als das der Probanden, die sich zwischen 51 und 60 Jahren befinden; aber das ist wohl eine Zufälligkeit, über die wir uns bei der kleinen Zahl nicht wundern dürfen.

Von 19 Probanden (d. i. von 23,2% der Fälle) war keins der Eltern nach den Angaben an Schlaganfall oder Herzleiden gestorben; darunter sind immerhin 2, deren Vater doch möglicherweise ein Herzleiden gehabt hat. (Als Todesursache des 65jähr. Vaters des Falles 64 war „Asthma", als die des 65jähr. Vaters des Falles 77 „starke Atemnot" angegeben.) 4 Fälle (Nr. 65, 67, 70, 73) sind weiter auszuscheiden, weil hier über die Todesursache von beiden oder einem der Eltern nichts zu erfahren war. In weiteren 8 Fällen (Nr. 66, 69, 71, 72, 74, 78, 79, 80) war das eine der Eltern im Alter von 46 Jahren und darunter gestorben, also so früh, daß eine eventuell vorhandene Anlage zur Hypertension kaum Aussicht hatte, manifest zu werden. Auch bei den Eltern des Falles 75, die mit 58 und 59 Jahren an Pneumonie gestorben sind, waren vielleicht deutliche Beschwerden von seiten einer Hypertension noch nicht zu erwarten. So bleiben von den 82 Probanden nur 4 (d. i. 4,9%) übrig, deren Eltern nicht an Herzleiden oder Schlaganfall gestorben und älter als 60 Jahre geworden sind und unter ihnen nur einer (d. i. 1,2%), dessen beide Eltern das 70. Jahr überschritten haben. Im Fall 81 hat der in jüngerem Alter verstorbene Elter 63 Jahre, im Fall 82 65 Jahre, im Fall 76 68 Jahre und nur im Fall 68 73 Jahre erreicht und gerade von dem letztgenannten war noch angegeben, daß er viel an Atembeschwerden gelitten hatte. Ganz anders ist es bei den Eltern der 267 beliebigen Probanden. Da, wo beide Eltern weder an Schlaganfall noch an Herzleiden starben, erreichten sie 90 mal (d. i. in 33,7% aller Fälle) ein Alter von 60 Jahren und darüber, und 43 mal (d. i. in 16,1%) ein Alter von 70 Jahren und darüber. 33,7% stehen also 4,9%, 16,1% stehen 1,2% gegenüber.

Wir werden nachher noch näher darauf eingehen, welche Bedeutung wir den bisher gewonnenen Kenntnissen über Krankheit und Tod der Eltern von Hypertonikern für unsere Auffassung über die Art des Erbgangs bei der Hypertension beilegen, wollen aber vorher noch über das Vorkommen der Hypertension bei den Geschwistern der Hypertoniker sprechen.

Um ein Bild über die Häufigkeit der Hypertension bei Geschwistern von Hypertonikern zu bekommen, wurden, wie aus unseren Krankengeschichten hervorgeht, unsere Probanden danach gefragt, ob unter den Geschwistern Herzleiden und Schlaganfall vorgekommen seien, und es wurden bei möglichst vielen Geschwistern Blutdruckmessungen vorgenommen. Wir wollen auf die durch Blutdruckmessungen erhaltenen Ergebnisse zuerst eingehen.



Die Blutdruckwerte der Geschwister der Probanden sind in die Tabelle I (gewürfelte Säulen) eingetragen, in die gleichzeitig auch die Blutdruckwerte von 359 Leuten, die wegen beliebiger, nicht auf Hypertension zu beziehenden Beschwerden die Poliklinik konsultiert hatten,

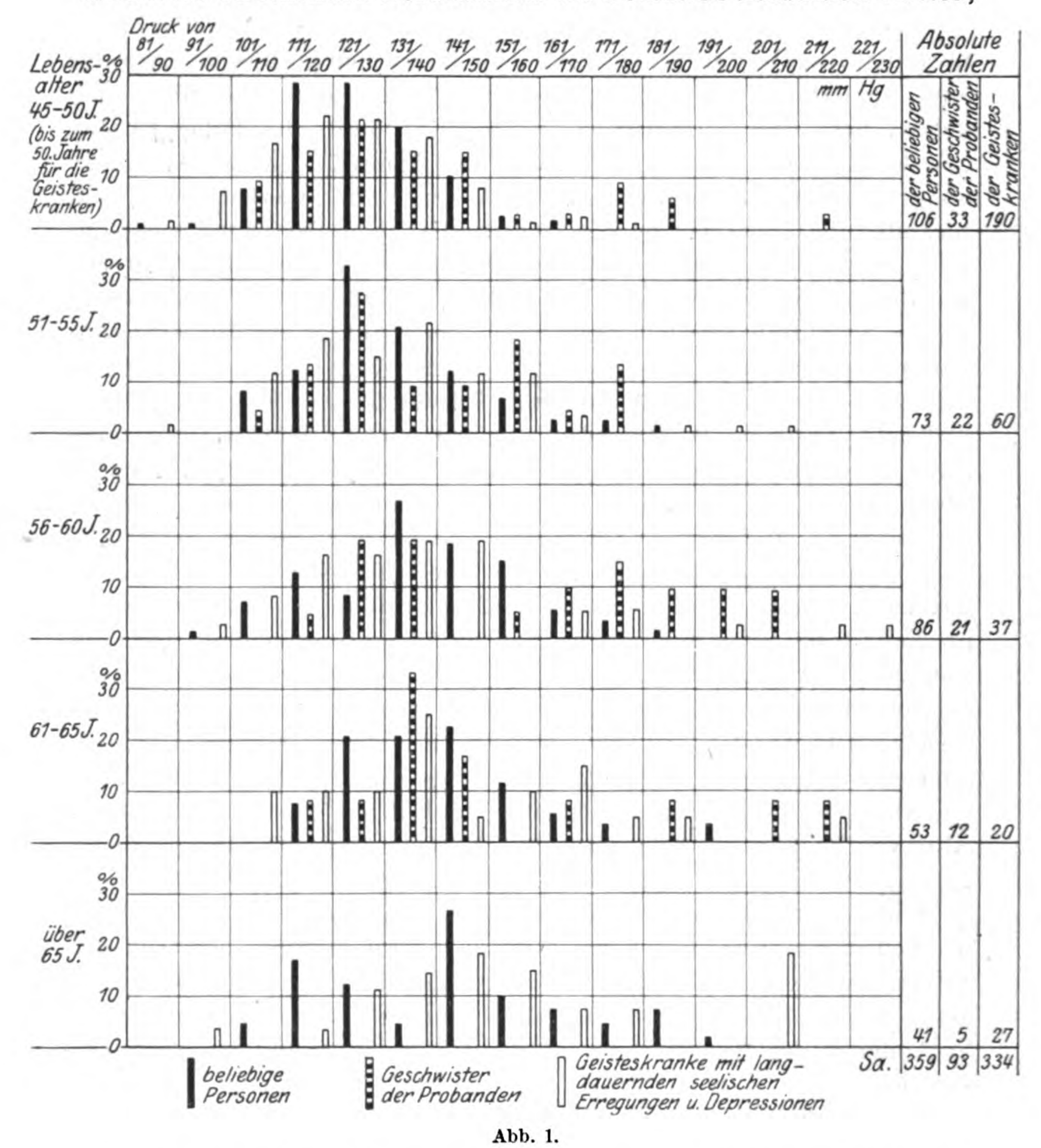


Abb. 1.

eingezeichnet sind (schwarze Säulen). Die Untersuchungen bei einer größeren Anzahl von Leuten ohne Herzbeschwerden mußten gemacht werden, um darüber Klarheit zu gewinnen, wie hoch der Blutdruck unter einem nicht ausgesuchten Material von Menschen ist, das im wesentlichen in denselben Verhältnissen lebt wie die Geschwister von

unseren Probanden. Ein solches nicht ausgesuchtes Material erhielt man dadurch, daß man wahllos bei allen Leuten, die in die Poliklinik kamen, Messungen vornahm, wobei man die, die wegen Herzbeschwerden oder anderer auf Hypertension zu beziehender Symptome, z. B. cerebraler Natur, zu uns kamen und diejenigen, die an anderen den Blutdruck beeinflussenden Erkrankungen (z. B. Nephritis oder Adisonscher Krankheit) litten, ausnahm. Sie ebensowohl wie die Geschwister der Probanden hatten in den Tagen vor und hier und da auch am Tage der Blutdruckmessung selbst noch gearbeitet, ohne aber irgendwelche auf die Arbeit zurückzuführende Symptome, wie Atem- oder Pulsbeschleunigung, aufzuweisen, bei beiden Gruppen war in aller Ruhe die Anamnese aufgenommen, die Untersuchung gemacht und alsdann der Blutdruck nur gemessen, wenn die Untersuchten nicht das kleinste Zeichen von Erregung boten.

Solche Untersuchungen waren nötig, weil fast nur Angaben über den „normalen" Blutdruck vorliegen, nicht über den wirklich vorhandenen bei Leuten, die keine durch Hypertension bedingte Beschwerden aufweisen, und weil wir überdies zum Vergleich nur Untersuchungen an dem Menschenmaterial der gleichen Gegend benutzen dürfen. Von mancher Seite werden ambulant aufgenommene Blutdruckwerte gering bewertet, es werden von ihr nur Druckwerte gelten gelassen, die nach längerer Bettruhe gemacht sind. Zunächst war es unmöglich, einer solchen Forderung nachzukommen, weil wir natürlich nicht eine größere Zahl von Probandengeschwistern, die sich meist völlig gesund fühlten, für mehrere Tage ins Bett stecken konnten. Es scheint mir auch die Neigung, nur Druckwerte nach längerer Bettruhe gelten zu lassen, viel zu weit zu gehen und ihre Befolgung sogar Nachteile zu bieten. Wenn wir eine Hypertension finden, die nach einigen Tagen Bettruhe verschwindet, so ist sie in den meisten Fällen nicht etwas Gleichgültiges, durch nebensächliche Umstände — etwa durch psychische Erregung, wie oft angenommen wird — Bedingtes, sondern sie ist als Gesamtreaktion auf alle Anforderungen, die an das Kreislaufsystem während des Aufseins gestellt werden, von nicht geringer pathologischer Bedeutung. Legen wir doch auch einer erhöhten Pulszahl und einer Herzdilatation große Bedeutung bei, auch wenn sie nach kurzer Bettruhe zur Norm zurückgekehrt sind.

Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen bei Leuten, die keine Hypertensionsbeschwerden hatten, sind, wie schon erwähnt, aus den schwarzen Säulen der Tabelle zu ersehen. Wenn wir die Spitzen dieser Säulen in den 4 einzelnen Altersgruppen zwischen 45 und 65 Jahren durch eine Linie miteinander verbinden, erhalten wir einen Berg mit einem Gipfel. (Nur die Säule für den Blutdruck 121—130 in der Altersgruppe zwischen 56 und 60 Jahren paßt nicht, sie ist zu niedrig.) Es will das besagen, daß die mittleren Blutdruckwerte die häufigsten sind und daß niedrigere und



höhere Druckwerte um so seltener vorkommen, je mehr sie von dem mittleren Wert abweichen. Die Kurve gleicht damit unendlich vielen anderen „Variationskurven", die über die verschiedensten Dinge aufgenommen sind. Wir sehen aus der Tabelle ferner, daß der Gipfel des Berges mit zunehmendem Alter nach rechts rückt. Im Alter von 45 bis 50 Jahren liegt der Gipfel zwischen 111 und 130, von 51—55 Jahren zwischen 121 und 130, von 56—60 Jahren zwischen 131 und 140, von 61—65 Jahren zwischen 141 und 150. Niedrige Druckwerte finden sich im ganzen häufiger in den jüngeren Jahresgruppen als in den älteren, umgekehrt hohe Druckwerte in den älteren häufiger als in den jüngeren. Auch recht hohe Druckwerte von 181—220 kommen bei Leuten vor, die absolut keine Beschwerden von ihrer Hypertension haben.

In der Altersgruppe von 45—50 Jahren haben 2,8% einen Blutdruck über 150 mm Hg, von 51—60 Jahren 13,6%, von 56—60 Jahren 25,6%, von 61—65 Jahren 28,4%. Die Säulen der Altersgruppe über 65 Jahre zeigen ein etwas anderes Verhalten als bisher beschrieben. Die Säulen für niedrigere Druckwerte sind relativ hoch, für etwas höhere dann wieder niedriger und für mittelhohe dann wieder hoch. Da nur 41 Personen untersucht wurden, ist die Ungleichmäßigkeit der Kurve wohl durch Zufälligkeiten bedingt, wie man sie bei kleinen Zahlen häufig sieht. Möglich ist allerdings auch, daß in höheren Altersstufen infolge eines gewissen Nachlassens der Herzkraft bei manchen Leuten die mittleren Druckwerte ab- und die niedrigen zunehmen. Die hohen Druckwerte haben, wie es in den Rahmen des bisher Geschilderten paßt, gegenüber den jüngeren Altersgruppen weiter zugenommen. 34,1% hatten einen Blutdruck über 151. Übrigens möchte ich in dieser Arbeit auf die Druckwerte von Leuten über 65 Jahren überhaupt keinen so sehr großen Wert gelegt wissen. Uns interessiert nicht so sehr die Frage, ob die Hypertonie des hohen Greisenalters, wie die, ob die frühzeitig entstandene Hypertonie erblich bedingt ist. Deshalb haben wir auch in unserer Zusammenstellung als Probanden vor allem jüngere Hypertoniker gewählt, wenn auch die älteren nicht ganz fehlen. Auch die Zahl der Geschwister der Probanden ist wie die beliebiger Personen, in den höheren Altersstufen relativ gering.

Die gewürfelten Säulen der Tabelle geben die Blutdruckwerte von 93 Geschwistern von 45 Probanden wieder. Es waren in der Altersgruppe zwischen 45 und 50 Jahren 33, zwischen 51 und 55 Jahren 22, zwischen 56 und 60 Jahren 21, zwischen 61 und 65 Jahren 12, im Alter über 65 Jahre 5. Wegen der kleinen Zahl in der letzten Gruppe sind die erhaltenen Blutdruckwerte nicht in Prozente umgerechnet und in die Tabelle eingetragen. Einmal war der Blutdruck zwischen 110 und 120, zweimal zwischen 131 und 140, einmal zwischen 161 und 170, einmal zwischen 201 und 210.



Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß die Druckwerte der Geschwister der Hypertoniker sich wesentlich anders verhalten wie die beliebiger Personen. Es ist sofort erkennbar, daß die Probandengeschwister weniger niedrige und mittlere und dafür umso mehr höhere Blutdruckwerte haben. Verbinden wir die Spitzen der gewürfelten Säulen durch eine Linie, so erhalten wir einen Berg, der sich über den niedrigen und mittleren Druckwerten erhebt und einen Berg, der sich über den hohen Blutdruckwerten erhebt. Besonders deutlich ist das in den Altersgruppen von 45—50 und von 56—60 Jahren. Das besagt, daß von zahlreichen Geschwistern der Probanden mit normalem Blutdruck sich viele abheben, die einen deutlich erhöhten Druck haben. Aus der Tabelle geht weiter deutlich hervor, daß mehr Geschwister normale als erhöhte Druckwerte zeigen und zwar sind vor allem in den jüngeren Altersgruppen die normalen Druckwerte viel häufiger. Sehen wir uns die Druckwerte in den älteren Jahresgruppen vom 56. Jahre dagegen an, so bleiben die Hypertoniker nur wenig an Zahl hinter den Personen mit normalem Druck zurück. Unter 38 Untersuchten, die älter als 55 Jahre sind, hatten 18 einen Druck bis zu 140, 20 bis zu 150, 21 bis zu 160, 25 bis zu 170, 28 bis zu 180, 33 bis zu 200. Wenn wir als Grenze des normalen bei ambulanten Personen gewonnenen Druckes 160 einschließlich annehmen (die Grenze des normalen Drucks liegt bei ambulant untersuchten Personen ja entschieden höher als bei bettlägerigen), so stehen 21 Leuten mit normalem Druck 17 mit erhöhtem entgegen.

Nun wird aber das Verhältnis von Hypertonikern zu Nichthypertonikern in einer Gruppe von älteren Leuten nicht das Verhältnis angeben, in dem die Hypertension angelegt ist, weil manche Hypertoniker wegen ihres Leidens frühzeitig gestorben sind. Unter den 45 Probanden, deren Geschwister gemessen sind, wurde von 11 angegeben, daß sie 15 Geschwister an Schlaganfall oder Herzleiden verloren hätten (4 davon im Alter bis zu 50 Jahren, 8 von 51—60 Jahren, 3 im Alter über 60 Jahre). Wären sie nicht an ihrer Hypertension gestorben, so würden sie zwar z. T. wohl an anderen Krankheiten gestorben sein, zum größten Teil aber noch leben, die Überlebenden würden z. T. zur Untersuchung gekommen sein, und da sie ihrem Alter nach meist in die Altersgruppe über 55 Jahre zu rubrizieren wären, so würden sie die Zahl der Hypertoniker unserer Gruppe so erhöhen, daß die Hypertoniker wohl kaum noch den Leuten mit normalem Druck an Zahl nachstehen würden.

Wenn das Verhältnis der normalen zu den erhöhten Druckwerten sich in den niederen Altersstufen anders verhält wie in den höheren, so gibt es dafür die selbstverständliche Erklärung, daß in den jüngeren Altersstufen die Anlage zur Hypertension noch nicht bei allen manifest geworden ist. Es sind unter den Leuten in niedrigen Altersstufen Geschwister von Probanden, die selbst in bedeutend höherem Alter



stehen, von ihnen wird man von vorneherein auch garnicht erwarten dürfen, daß sie bereits eine Hypertension haben.

Zählen wir von den Geschwistern, bei denen der Blutdruck gemessen ist, nur die mit, die früher als die Probanden geboren sind (es ist das unter den Geschwistern ein nicht ausgesuchtes Material), so bleiben 47 Geschwister von 30 Probanden über. Von diesen haben 27 einen Druck von über 150, 29 einen Druck bis zu 160 und 18 einen Druck von über 160.

Nun haben von diesen 30 Probanden 11 angegeben, daß sie 14 Geschwister an Herzleiden oder Schlaganfall verloren hätten. Von diesen 14 dürfen nur 11, die früher geboren sind, hier in Rechnung gezogen werden. Wenn diese 11 mit großer Wahrscheinlichkeit als Hypertoniker anzusehenden Leute nicht gestorben wären, so würden wir sie zwar nicht alle zu Untersuchungen bekommen haben, wie ja auch einige andere Geschwister aus äußeren Umständen nicht untersucht werden konnten. Der größte Teil von ihnen wäre aber untersucht und hätte die Zahl der Hypertoniker vermehrt. Das Verhältnis von Nichthypertonikern zu Hypertonikern unter den älteren Geschwistern unserer Probanden, das bisher 27: 20 beträgt, wenn wir als Grenzwert 150 ansehen, und 29: 18, wenn wir als Grenzwert 160 einsetzen, würde dadurch sicher in die Nähe von 1: 1 gerückt sein.

Wir hatten gesehen, daß in der überwiegenden Mehrzahl, ja vielleicht in allen Fällen von Hypertension wenigstens bei einem der Eltern eine Hypertension sehr wahrscheinlich ist. Wir sehen weiter, daß die (nach der *Weinberg*schen Geschwistermethode ausgeführten) Untersuchungen der Geschwister von 45 Hypertonikern ergeben haben, daß das Leiden bei etwa der Hälfte von ihnen vorkommt. Beides spricht dafür, daß der Erbgang des Leidens ein einfach dominanter ist, wobei bekanntlich nach der Formel $Kk\,kk$ (in der K die kranke dominierende, k die nicht kranke recessive Eigenschaft ist), in der Deszendenz im großen und ganzen auf 2 kranke Individuen Kk 2 gesunde kk kommen, die Deszendenz also zur Hälfte krank und zur Hälfte gesund ist.

Unterstützend für diese Auffassung sind von den bisher noch nicht herausgezogenen Krankengeschichten auch diejenigen, nach denen die Probanden zwar keine Geschwister hatten, deren Blutdruck von uns bestimmt werden konnte, dafür aber Geschwister, die an Schlaganfall oder Herzleiden gestorben waren. Es waren 13 Probanden, die angaben, 21 Geschwister an diesem Leiden verloren zu haben. Unterstützend für diese Auffassung sind ferner die Fälle, wo sich durch 3 Generationen das Leiden verfolgen ließ (Krankengeschichten 1—6) und wo die Erkrankung unter den Geschwistern des erkrankten Elters und eventuell in deren Familien vorkam (s. z. B. Krankengeschichte Nr. 42).



Begnügen wir uns nun aber nicht mit statistischen Zusammenstellungen, sondern sehen uns jede einzelne Krankengeschichte darauf an, ob sie sich mit der Annahme eines dominanten Erbgangs verträgt. Zahlreiche Krankengeschichten lassen, wie ich meine, eine andere Deutung kaum zu. Ich habe Nr. 1—18, 20—22, 24, 37—32, 34, 36, 42, 48, 64, 67, 70 im Auge. Auch die übrigen Krankengeschichten bis herauf zu Nr. 76 vertragen sich, eine jede einzelne sehr gut mit dem dominanten Erbgang. Wenn gelegentlich unter einer Reihe von Geschwistern nur der Proband krank ist, so spricht das durchaus nicht gegen einen dominanten Erbgang. Bei manchen Geschwistern, vor allem bei jüngeren, braucht ja die Anlage noch nicht manifest geworden zu sein; und selbst angenommen, daß latente Anlagen unter den Geschwistern nicht mehr vorhanden wären, so muß natürlich nicht jedes Mal die Zahl der Kranken und gesunden Geschwister gleich groß sein. Für jedes einzelne Kind ist allerdings die Wahrscheinlichkeit ebenso groß, daß es die krankhafte Anlage hat, wie die, daß es sie nicht hat; und deshalb sind gewöhnlich ebenso viele Kinder mit der gesunden wie mit der kranken Anlage vorhanden, aber es können auch alle möglichen anderen Kombinationen vorkommen. Auch bei Knaben- und Mädchengeburten ist das Verhältnis 1:1 (genau wie 106:1). Wie nun ein Mädchen, das 4 Geschwister hat, nicht immer 2 Brüder und 2 Schwestern haben muß, sondern auch 3 Schwestern und 1 Bruder oder 3 Brüder und 1 Schwester oder 4 Schwestern oder 4 Brüder hat, so wird auch der Kranke unter 4 Geschwistern nicht immer 2 kranke und 2 gesunde haben, sondern auch einmal entweder 3 kranke und 1 gesundes oder 3 gesunde und 1 krankes oder 4 kranke oder 4 gesunde. Wenn im Fall 7 von 6 Geschwistern des Kranken 4 krank sind (also die kranken Geschwister zahlreicher als die gesunden sind), so müssen mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auch unter 6 Geschwistern einmal nur 2 kranke vorkommen (also die kranken Geschwister hinter den gesunden an Zahl zurückbleiben). Auch wenn, wie in den Fällen 64—74 in der Anamnese nichts für eine Erkrankung eines der Eltern an Hypertension spricht, so besagt das, wie auf S. 162 ausführlich entwickelt ist, nicht, daß die Eltern die Anlage zur Hypertension nicht gehabt haben, und beweist damit nichts gegen einen dominanten Erbgang.

Unter den 4 Fällen, die der Annahme einer dominanten Vererbung immerhin Schwierigkeiten machen, weil hier die Eltern in höherem Alter als 60 Jahren an anderen Erkrankungen als Herzleiden oder Schlaganfall gestorben sind, wurde übrigens durch Geschwisteruntersuchungen gerade da, wo beide Eltern über 70 Jahre geworden waren (s. Nr. 68), die erbliche Bedingtheit des Leidens sehr wahrscheinlich gemacht und auch in einem weiteren Fall (Nr. 76) sprechen die Angaben über eine Erkrankung des Bruders in demselben Sinne.



Von den 6 letzten Fällen, die keins der Eltern an Schlaganfall oder Herzleiden verloren hatten und bei denen auch kein Anhaltspunkt dafür vorhanden war, daß unter den Geschwistern eine Erkrankung an Hypertension vorlag, müßte ich nachträglich noch den Fall 80 ausnehmen, denn ich erfuhr von einem der Familie befreundeten Arzt, daß der dem Probanden im Alter folgende, um 4 Jahre jüngere Bruder Herzbeschwerden habe, die ihm auf Hypertension außerordentlich verdächtig seien. Bei allen Fällen waren die Geschwister mit Ausnahme eines nicht untersuchten Falles stets jünger als der Proband und mit Ausnahme des eigentlich nicht zugehörigen Falles 80 wenig zahlreich.

So ist es möglich, daß auch diese Fälle erblich bedingt sind und dem dominanten Erbgang folgen.

Ich fasse zusammen: Der dominante Erbgang scheint mir für die Mehrzahl der Fälle sicher zu sein. Für die übrigen ist er durchaus möglich, ja sogar wahrscheinlich, aber nicht bewiesen, wie überhaupt für eine kleine Zahl die erbliche Bedingtheit unbewiesen ist.

Der Annahme der erblichen Bedingtheit des Leidens steht die sehr verbreitete Anschauung entgegen, daß die Hypertension ihre Ursache in den verschiedensten äußeren Schädigungen habe, wie sie zum Teil zu Beginn der Arbeit aufgezählt sind. Nun ließ sich, ganz allgemein gesprochen, nicht nachweisen, daß Schädigungen in stärkerer Weise auf unsere Probanden eingewirkt hatten, als auf ihre nicht erkrankte Umgebung. Von Völlerei im Essen konnte bei keinem die Rede sein, auch ein besonders starker Tabakmißbrauch ließ sich nicht nachweisen (im Gegensatz zu manchen Fällen, die an Angina pectoris litten). Angestrengte geistige Arbeit, eine sitzende Lebensweise hatten unsere meist poliklinischen Patienten nicht geschädigt. Vorausgegangene chronische und akute Infektionskrankheiten waren unter ihnen nicht häufiger nachzuweisen als unter beliebigen gesunden Personen. Auch Stoffwechselerkrankungen, wie Gicht und Diabetes, lagen bei unseren Probanden nicht vor. Gicht spielt überhaupt auch ohne Kombination mit Hypertension unter unserem Material eine sehr geringe Rolle. Ob und wie weit gemütliche Erregungen bei unseren Patienten vorhanden gewesen sind, läßt sich schwer feststellen; doch hatten wir nicht den Eindruck, daß unsere Patienten besonders schweres durchgemacht hätten oder daß sie infolge ihrer psychischen Konstitution besonders stark zu Erregungen oder Depressionen geneigt hätten.

Schwere körperliche Arbeit haben manche unserer Kranken, wenn auch durchaus nicht alle, lange Jahre zu verrichten gehabt, aber doch nicht mehr als die Mehrzahl der anderen zu ihrem Berufskreis Gehörigen. Als Alkoholist konnte nur einer (Fall 19) bezeichnet werden, der übrigens verhältnismäßig wenig Beschwerden von seinem Leiden hatte. Mäßige Mengen von Alkohol, in Form von Apfel- oder Birnenmost wurden



allerdings von vielen, Männern und Frauen, getrunken, aber doch nicht mehr, als in der Bevölkerung üblich ist; und viele unserer Hypertoniker gehörten zu denen, die nur ausnahmsweise einmal alkoholische Getränke zu sich nehmen.

Die Frage der Wirksamkeit äußerer Schädigungen ist durch solche allgemeinen Angaben natürlich nicht erledigt; und wir werden nach festeren Grundlagen suchen müssen. Für die Frage, ob Alkohol und Tabak ätiologische Faktoren für die Hypertension sind, ist es wichtig, die Beteiligung der Geschlechter an der Erkrankung festzustellen. Wenn das weibliche Geschlecht, das nicht raucht und weniger trinkt, ebenso häufig an Hypertension wie das männliche erkrankt, so wird man kaum annehmen dürfen, daß Alkohol und Nikotin einen sehr wichtigen Einfluß auf die Entstehung der Hypertension ausüben. Im Gegensatz zu anderen Bearbeitern finde ich nun kein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Ich will keinen sehr großen Wert darauf legen, daß, wie unter unseren 82 Probanden 44 weibliche 38 männlichen gegenüberstehen, so überhaupt uns mehr weibliche als männliche Hypertoniker konsultierten. Es kann das wohl daraus erklärt werden, daß unsere Poliklinik überhaupt mehr von weiblichen als männlichen Personen aufgesucht wird.

Wichtiger scheint mir die Beantwortung der Frage, ob unsere Probanden mehr weibliche oder männliche Familienmitglieder an Schlaganfall oder Herzleiden verloren haben und ob von denen, die an diesem Leiden gestorben sind, Frauen oder Männer ein höheres Alter erreicht haben. Von 60 Probanden erfuhren wir, daß 53 mal eins der Eltern und 7 mal beide (im ganzen also 67) an Schlaganfall oder Herzleiden gestorben seien. Von diesen 67 waren 28 männlich und 39 weiblich. Von den 28 Vätern starben 4 im Alter bis zu 50 Jahren, 4 im Alter von 51—60 Jahren, 12 im Alter von 61—70 Jahren, 8 in einem Alter über 70 Jahre; von den 39 Müttern starben 5 im Alter bis zu 50 Jahren, 9 im Alter von 51—60 Jahren, 20 im Alter von 61—70 Jahren, 5 in einem Alter über 70 Jahre. Von 3 Hypertonikern waren 2 mal der Vater und einmal Vater und Mutter an Schlaganfall oder Wassersucht in unbestimmtem Alter gestorben.

Von 24 Probanden war angegeben worden, daß sie 36 Geschwister an Schlaganfall oder Herzleiden verloren hätten. Es waren 14 Brüder und 22 Schwestern. Bis zum 50. Jahre waren von den Brüdern 4, von den Schwestern 6, vom 51.—60. Jahre von den Brüdern 5, von den Schwestern 10, vom 61.—70. Jahre von den Brüdern 4, von den Schwestern 4, im Alter über 70 Jahre von den Brüdern 1 und von den Schwestern 2 gestorben.

Von 93 Probandengeschwistern, bei denen der Blutdruck gemessen wurde, 47 Schwestern und 46 Brüdern, hatten 16 Schwestern und 12 Brüder einen Druck über 160 mm Hg.



Aus diesen Zusammenstellungen geht hervor, daß unter unserem Material sich die Zahl der weiblichen Hypertoniker nicht hinter der der männlichen zurückbleibt, sondern im Gegenteil größer ist, woraus wir allerdings bei der kleinen Zahl keine weitgehenden Schlüsse ziehen wollen und daß die männlichen Hypertoniker im Durchschnitt nicht früher starben als die weiblichen.

Auf die Frage, ob übermäßiger Alkoholgenuß die Ursache der Hypertension ist, wirft noch eine andere Untersuchung ein gewisses Licht. Wir erbaten uns von der hiesigen Polizei eine Liste derjenigen, die als die stärksten Trinker Tübingens anzusehen seien: Die Liste enthielt 93 Namen von Leuten der verschiedensten Berufsstände, die alle in einem Alter waren, für das eine Hypertension nichts auffälliges gewesen wäre. Unser ursprünglicher Gedanke, bei einem großen Teil dieser Leute Blutdruckmessungen vorzunehmen, erwies sich als nicht durchführbar. Wir haben statt dessen in den Krankenberichten der Poliklinik, der Klinik, in denen Notizen von Herrn Prof. *O. Müller* über seine Privatpatienten, deren Einsicht uns liebenswürdigerweise gestattet wurde, und in den eigenen Notizen über Privatpatienten nachgesehen, ob und bei wievielen von den Leuten, die auf der Liste standen, eine Hypertension festgestellt war. Wir taten das aus der Erwartung heraus, daß in Tübingen wohl kaum ein Hypertoniker mit länger andauernden Beschwerden sein dürfte, der nicht einmal entweder die Poliklinik oder die Klinik oder die Privatsprechstunde von Herrn Prof. *Müller* oder von mir aufgesucht hätte. Von den auf der Liste Eingetragenen standen 2 als Hypertoniker in den Büchern. Beide üben ihren Beruf aus und machen keinen kranken Eindruck (der eine ist der Fall 19 unserer Zusammenstellung). Von den auf der Liste befindlichen Trinkern mag etwa die Hälfte lebende Ehegatten haben; von diesen Ehegatten war auch eine Ehefrau als Hypertonikerin in unseren Büchern, die nicht trank. Ich will aus diesen kleinen Zahlen nicht beweisen, daß Alkoholiker und Nichtalkoholiker gleich häufig an Hypertension erkranken; aber ich darf doch sagen, daß aus ihnen absolut keine Stütze für die Ansicht zu gewinnen ist, daß der übermäßige Alkoholgenuß die Hypertension bedinge. Ich darf auch darauf hinweisen, daß nach *Fahrs* [2]) Beobachtungen am Material des Hamburger Hafenkrankenhauses die Schnapstrinker, das sind die Alkoholiker, bei denen man die stärkste Wirkung erwarten sollte, weder zur Hypertonie noch zur Arteriosklerose neigen.

Die wichtige Frage, ob lange dauernde psychische Affekte, insbesondere Kummer und Sorgen, die Hypertension entstehen lassen, suchten wir dadurch zu klären, daß wir bei einer größeren Anzahl von Leuten, die schwere Affekte lange Zeit gehabt hatten, den Blutdruck bestimmten. Unser Krankenmaterial eignet sich zu solchen Untersuchungen nicht. Abgesehen davon, daß die Patienten, die sich bei uns körperlich

untersuchen lassen wollen, vielfach über ihre psychischen Erlebnisse nicht sprechen wollen und können, liegt es auch den Ärzten einer Poliklinik nicht, an einem größeren Material genauere und über längere Zeit sich erstreckende Feststellungen über psychische Traumen, die die Patienten treffen, und über die Art, wie sie seelisch reagieren, zu machen. Das Material wurde deshalb mehreren Heil- und Pflegeanstalten entnommen. Die Patienten sind hier den Ärzten meist seit langer Zeit bekannt, sie werden täglich beobachtet, das Vorhandensein deprimierender und anderer psychischer Vorstellungen bleibt nur selten verborgen, und die Art, wie sie auf äußere Einflüsse reagieren, kann nachgeprüft werden.

Die Kranken litten an den verschiedensten psychischen Störungen, an manisch depressivem Irresein, Schizophrenie, Paranoia, Psychopathie, Hysterie, wurden aber nur dann untersucht, wenn sie infolge ihrer psychischen Beschaffenheit starke seelische Erregungen längere Zeit hindurch durchgemacht hatten. Es wurden also z. B. die Schizophrenen, bei denen frühzeitig Affektverblödung aufgetreten war und die Hysteriker, bei denen tiefer gehende innere Spannungen und Konflikte fehlten, nicht untersucht. Die Untersuchungen wurden in den 5 staatlichen Heilanstalten Schussenried, Weinsberg, Weißenau, Winnenthal und Zwiefalten und in 3 größeren Privatanstalten Göppingen, Pfullingen und Rottenmünster gemacht. Der sehr großen Mühe, das Material nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten auszusuchen und den Blutdruck bei ihnen zu bestimmen, unterzog sich der Assistenzarzt der Poliklinik Herr Dr. *Eugen Schmidt*, dem hiermit mein herzlichster Dank ausgesprochen sei.

Die Blutdruckwerte sind in die Tabelle auf S. 166 eingezeichnet (umzogene Säulen). Vergleichen wir sie mit den Blutdruckwerten beliebiger Menschen, so finden wir — das ist zuzugeben — eine Zunahme der höheren Druckwerte, aber der Unterschied ist nicht sehr in die Augen springend und kann wohl kaum als Beweis dafür angesehen werden, daß psychische Erregungen das Krankheitsbild der dauernden Hypertension hervorrufen, und zwar aus folgenden Gründen:

Zunächst ist bei 3 jüngeren Personen mit Blutdruckwerten von 172, 175 und 190 mm Hg ausdrücklich vermerkt, daß sie sich während der Vornahme der Untersuchung in sehr starkem Erregungszustand befanden, vielleicht war hier die Druckerhöhung nur eine temporäre. Sodann sind zwar solche Fälle nicht untersucht worden, bei denen aus der Art der geistigen Störung oder dem Vorhandensein auffälliger somatischer Erscheinungen (Lähmungen usw.) eine arteriosklerotische Gehirnerkrankung mit Sicherheit zu diagnostizieren war; aber es sind unter unseren Fällen doch eine Reihe, bei denen die Hypertension nicht die Folge der geistigen Störung zu sein braucht, sondern diese vielmehr



ihre Ursache in einer Arteriosklerosis cerebri haben kann, die mit Blutdrucksteigerung einhergeht. Auch von psychiatrisch erfahrener Seite ist mir das zugegeben.

Ich skizziere ganz kurz einige Fälle: 45jähr. Frau, konstitutionell depressiv, Melancholie seit 6 Jahren, Blutdruck 165. 56jähr. Frau, Depression des Rückbildungsalters, Blutdruck 168. 61jähr. Frau, Melancholie seit 3 Jahren, Blutdruck 175. 67jähr. Frau, Hysterie, lebhafte Insuffizienzgefühle seit 3 Jahren, Blutdruck 210. 68jähr. Frau, manisch depressives Irresein seit $1^1/_2$ Jahren, Blutdruck 170. 72jähr. Frau, chronische paranoische Erkrankung seit 66. Jahre, Blutdruck über 200. 78jähr. Frau, Melancholie seit dem 73. Jahre, Blutdruck 210.

Ich erwähne endlich noch einen 64jähr. Patienten mit Blutdruck von 170, der seit 1914 wegen manisch-depressiven Irreseins in der Anstalt war und der vorher von uns wegen somatischer arteriosklerotischer Störungen behandelt war.

Wenn wir solche Fälle oder auch nur einen Teil von ihnen nicht mitrechnen, so sind die durchschnittlichen Druckwerte bei den von uns untersuchten Geisteskranken, die lang dauernde Erregungen, besonders depressiver Natur durchgemacht haben, sicher nicht höher als die beliebiger Personen. Damit wird aber die Berechtigung, diesen Erregungen eine ursächliche Bedeutung für die Hypertension zuzuschreiben, hinfällig.

Als Beweis dafür, daß unbestimmte äußere in der Lebensweise liegende Schädigungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hypertension spielen, wird das gleichzeitige Vorkommen des Leidens bei Ehegatten angeführt [*Volhard*[6])]. Es ist, wenigstens für unser Material, nun aber schwer sich vorzustellen, welche gemeinsamen durch die Lebensweise bedingten Schädigungen das sein sollten. Man könnte an die Ernährung oder die Art der Arbeit denken. Die Ernährung ist, wenn nicht direkte Armut vorliegt — und die war unter unserem Material nur selten feststellbar — der Menge und Art nach bei allen sehr ähnlich, es ist die typische „schwäbische Küche" der kleinbäuerlichen und kleinstädtischen Bevölkerung. Dazu kamen in manchen Fällen als besondere Genußmittel für das männliche Geschlecht der Tabak und größere Mengen von Alkohol, als sie die Frau nimmt.

Auch die Arbeit ist für alle Angehörigen eines Geschlechts und eines Berufs im allgemeinen weitgehend die gleiche, für Männer und Frauen aber stark verschieden. Die eine Arbeit hat die allgemeine Sitte zur Frauenarbeit, die andere zur Männerarbeit gestempelt.

Wenn nun aber Ernährung und Arbeit nach fest gefügter Sitte für die Angehörigen eines Geschlechts weitgehend übereinstimmen, für die beiden Geschlechter aber verschieden sind, so liegt kein Grund vor anzunehmen, daß gemeinsame Schädigungen, die in der Arbeit oder der



Ernährung liegen, die bei beiden Ehegatten vorkommende Hypertension erklären könnte.

Man könnte ferner daran denken, daß gemeinsame Infektionen das Leiden bei beiden Ehegatten hervorriefen. Ich könnte mir als solche Infektion nur die Syphilis vorstellen, von der ich bereits sagte, daß sie unter unserem Material keine Rolle spielt.

Man könnte an gemeinsam durchgemachtes Leid und gemeinsame psychische Erregungen denken. Ich sehe davon ab, daß unsere Untersuchungen das Vorhandensein auffälligerer seelischer Konflikte bei Hypertonikern nicht ergeben haben und daß zudem Leute mit vorausgegangenem besonders schweren inneren Spannungen und Konflikten im Durchschnitt keine höheren Druckwerte zeigen als beliebig herausgegriffene Personen; darauf muß aber hingewiesen werden, daß innere Spannungen, Konflikte, Depressionen zwar durch äußere Umstände oft bedingt sind, daß sie aber in ihrer Stärke und Nachhaltigkeit im Wesentlichen von der individuell verschiedenen Art, wie die Psyche auf Traumen reagiert, abhängig sind, und daß diese Art natürlich bei den beiden Ehegatten eine völlig verschiedene sein kann.

Nun kann man die *Volhard*schen Erfahrungen, daß häufig Hypertension bei beiden Ehegatten gemeinsam vorkomme, wohl auch auf andere Weise erklären. Wenn wir unsere Tabelle über die Druckwerte beliebiger Personen ohne Hypertensionsbeschwerden betrachten, so sehen wir sofort, daß ein großer Teil eine Hypertension hat. Nehmen wir, wie es vielfach geschieht, einen Druckwert von über 150 als zur Hypertension gehörig an, so gehören, wie schon vorn erwähnt ist, in der Altersgruppe von 45—50 Jahren 2,8%, in der Altersgruppe von 51 bis 55 Jahren 13,6%, im Alter von 56—60 Jahren 25,6%, im Alter von 61—65 Jahren 28,4%, im Alter über 65 Jahen 34,1% zu den Hypertonikern. Dieses Material ist insofern kein ausgesuchtes, als es nur Leute umfaßt, die keine Hypertensionsbeschwerden haben. Die Untersuchungen bei völlig unausgesuchtem Material würde die Zahlen noch ein wenig erhöhen.

Ehe man danach, um ein Beispiel zu nennen, für das Vorkommen einer Blutdruckserhöhung auf über 150 mm Hg bei dem 56—60jähr. Gatten eines Hypertonikers eine in gemeinsamen äußeren Schädigungen liegenden Ursache verantwortlich macht, muß man wissen, wie häufig sie vorkommt. Kommt sie etwa nur in $^1/_4$ der Fälle vor, so entspricht dies Vorkommen der Erwartung und darf nicht als etwas Besonderes angesehen werden. Jedenfalls müssen erst Untersuchungen an größerem Material abgewartet werden, bei denen Häufigkeit und Art der Hypertension bei Ehegatten von Hypertonikern in Beziehung zur Häufigkeit und Art der Hypertension bei einem nicht ausgesuchten gleichaltrigen Material aus der gleichen Gegend gesetzt wird, ehe man aus der Erfah-



rung, daß die Hypertension bei beiden Ehegatten vorkommt, Schlüsse auf die ätiologische Bedeutung äußerer Faktoren zieht.

Die erbliche Bedingtheit der Hypertension gilt nun nur für die genuine vasculäre Hypertension, nicht dagegen (oder jedenfalls in viel geringerem Grade) für die Hypertension bei chronischer Glomerulonephritis — wie ja wohl bei der bekannten Abhängigkeit der Glomerulonephritis von äußeren Schädigungen nicht näher ausgeführt zu werden braucht — und gilt auch nicht, wie ich nach einigen Fällen meinen möchte, für die Mehrzahl der Fälle von genuiner Schrumpfniere. Ich meine hier nicht die Form der genuinen Schrumpfniere, die sich aus einer jahrelang bestehenden genuinen Hypertension entwickelt, sondern jene besonders bei jüngeren Leuten auftretende Form, die ohne bekanntes hypertonisches Vorstadium relativ schnell mit den Zeichen der Niereninsuffizienz einsetzt. Es werden sich manche gegen die Annahme, daß die genuine Hypertension erblich, die genuine Schrumpfniere zumeist nicht erblich sein soll sträuben, nämlich alle, welche annehmen, daß die genuine Schrumpfniere nur das Endstadium der benignen Nephrosklerose, der gewöhnlichen anatomischen Grundlage der genuinen Hypertension, sei. Aber es ist wohl noch nicht bewiesen, daß diese Annahme für alle Fälle gilt. Ein Einwand wäre allerdings berechtigt, daß unsere Fälle von „genuiner Schrumpfniere" in Wirklichkeit sekundäre Schrumpfnieren gewesen wären, denn anatomische Bestätigungen unserer Diagnosen liegen nicht vor.

Wie es oft schwer ist, die Differentialdiagnose zwischen sekundären und genuinen Schrumpfnieren zu stellen, so ist es oft auch nicht leicht, die chronische Glomerulonephritis und eine beginnende Schrumpfniere von der genuinen Hypertension abzutrennen. Es ist deshalb möglich, daß unter den 82 Fällen, von denen wir ausgingen, der eine oder der andere nicht eigentlich zu den vasculären oder genuinen Hypertensionen gehört. Vielleicht darf man sogar annehmen, daß sich diagnostische Irrläufer gerade unter denen unserer Fälle befanden, bei denen Anhaltspunkte für Erblichkeit fehlen.

Wir haben, nachdem wir das vorliegende Material beisammen hatten, noch viele neue Fälle von Hypertension gesehen, und nach ihrer erblichen Bedingtheit geforscht. Wenn sich dabei, was gelegentlich vorkommt, ein negatives Resultat ergab, so fand sich, bei der genauen Anamnese relativ häufig, daß frühere akute Glomerulonephritiden vorhanden gewesen waren und daß also eine chronische Glomerulonephritis resp. eine beginnende sekundäre Schrumpfniere wahrscheinlich war.

Ätiologisch scheint bei diesen nicht erblich bedingten Schrumpfnieren, wie wir mit *Friedr. v. Müller*[5]) annehmen möchten, die Syphilis eine nicht ganz unwichtige Rolle zu spielen. Wir hatten wenigstens unter unserem relativ kleinen Material 2 Fälle, bei denen wir diese Ätiologie für wahrscheinlich halten.

Eine 49jähr. Frau konsultierte uns wegen Herz- und vager Allgemeinbeschwerden. Beide Eltern waren mit 77 Jahren an Altersschwäche gestorben. Unter den Geschwistern und den übrigen Verwandten war kein Todesfall an Herzleiden oder Schlaganfall vorgekommen. Die Untersuchung ergab einen Druck von 210 und eine recht weit vorgeschrittene Tabes. Die Wassermannsche Reaktion war stark positiv.

Auch bei einer anderen Pat. mit Hypertension, bei der die Anhaltspunkte für die erbliche Bedingtheit des Leidens fehlten, hatten wir wegen guirlandenförmiger Narben am Unterschenkel den Verdacht auf luische Schrumpfniere. Allerdings war hier die Wassermannsche Reaktion negativ.

Wir glauben aus unseren Erfahrungen heraus, daß man in Fällen, bei denen es zweifelhaft ist, ob eine vasculäre Hypertension oder eine Hypertension infolge chronischer Glomerulonephritis oder beginnender sekundärer resp. genuiner Schrumpfniere vorliegt, anamnestische Untersuchungen über erbliche Bedingtheit des Leidens differentialdiagnostisch mit verwerten sollte. Ein Fehlen der erblichen Bedingtheit würde in gewisser Weise gegen vasculäre Hypertension und für chronische Glomerulonephritis oder beginnende Schrumpfniere sprechen.

Unsere Ergebnisse, daß die genuine Hypertension außerordentlich häufig, ja möglicherweise stets erblich bedingt ist, und daß äußere Einflüsse keine sichere Rolle bei ihrer Entstehung spielen, stehen im Gegensatz zu der allgemeinen auf ärztliche Erfahrung gegründeten Anschauung, daß mannigfache äußere Schädigungen, wie sie vorne aufgezählt sind, in der Anamnese der Hypertoniker sich finden, die zum Arzt kommen. Ich glaube, daß an diesen Erfahrungen etwas Wahres ist, und daß trotzdem meine Anschauung über die ganz vorwiegend idiotypische Bedingtheit der Hypertension richtig ist.

Wie wir gerade an den Blutdruckmessungen, deren Werte auf der Tabelle veröffentlicht sind, gelernt haben, verläuft die Hypertension außerordentlich häufig latent. Es ist für die Blutdruckwerte beliebiger Leute schon ausdrücklich vermerkt, daß sie keine Beschwerden machten. Es gilt das aber auch für einen sehr großen Teil der Geschwister der Probanden, die eine Hypertension haben und für die psychischen Kranken, die starke seelische Erregungen durchgemacht haben. Die Hypertension verläuft latent, weil das Herz die von ihm verlangte Mehrarbeit leistet. Alles nun, was das Herz in seiner Leistungsfähigkeit herabsetzt oder seine Arbeit weiter erschwert — und dazu gehören übermäßiger Alkoholgenuß, Infektionen, Adipositas, starke körperliche Anstrengungen und wohl auch Kummer und Sorgen — muß die latente Hypertension zu einer manifesten machen können. Es scheint dann die Ursache der Hypertension zu sein, ist aber in Wirklichkeit vielleicht nur die Ursache dafür, daß die Hypertension aus einer latenten zu einer manifesten wird. Wenn, wie es den Anschein hat, bei uns im Gegensatz zu anderen Gegenden die Erkrankung bei Frauen ebenso häufig, wenn nicht sogar häufiger als bei Männern vorkommt, so liegt das vielleicht



daran, daß eine Schädigung, die die Hypertension manifest machen kann, hierzulande die Frau nicht weniger als den Mann trifft, das ist körperlich anstrengende Arbeit. Im Haushalt, Garten und Feld tun hier vielfach die Frauen sehr schwere Arbeit. Die der Männer ist häufig nicht anstrengender, ja da, wo sie in Fabriken (Webereien, Uhren und Schuhfabriken) gehen, oft leichter als die der Frauen.

Ein Wort sei noch zu der allgemein verbreiteten Ansicht gesagt, daß die Hypertension bei asthenischen Personen selten, und bei pyknischen (emphysematösen) Personen um so häufiger sei. Ich kann diese Ansicht nicht bestätigen. Ich stütze mich dabei allerdings nicht auf genaue anthropometrische Messungen, die sehr zeitraubend wären und außer an den Hypertonikern selbst auch an einem großen Vergleichsmaterial gemacht werden müßten, aber auf meinen durch Inspektion gewonnenen Gesamteindruck.

Ich gebe zu, daß ein Typus von pyknischen, emphysematösen und dabei korpulenten Männern nicht selten ist (wenn er auch unter den unserer Zusammenstellung zugrunde liegenden Material keine Rolle spielt), bei dem sich eine leichte Blutdrucksteigerung, etwa zwischen 150 und 160, findet; aber ich glaube nicht, daß es sich hier um genuine vasculäre Hypertensionen handelt, sondern um rein symptomatische infolge der durch Emphysem, Brustkorbstarre und Fettansammlung im und am Bauch bedingten Atemerschwerung.

Eine weitere Frage sei noch kurz berührt. Bei allen möglichen Erkrankungen, die eine sog. direkte Vererbung zeigen (wobei es sich meist um dominanten Erbgang handelt), ist behauptet worden, daß sie dem Gesetze der Anteposition folgten, d. h. daß die Erkrankungen in den späteren Generationen im allgemeinen früher erfolgten und schwerer verliefen als in den früheren. Ich habe früher bereits betont (s. Nr. 7), welch irrige Gründe zu der Annahme des Antepositionsgesetzes geführt haben, und daß es für eine Erkrankung, für die sein Bestehen behauptet war, die Muskeldystrophie, nicht gilt. Es gilt nach unseren Krankengeschichten auch nicht für die Hypertension.

Zusammenfassung.

Um zu erkennen, welche Bedeutung für die Entstehung der genuinen Hypertension erbliche Faktoren haben, wurden genaue Nachforschungen in den Familien von 82 Hypertonikern gemacht. Es ergab sich, daß Todesfälle an Herzleiden und Schlaganfall bei den Eltern von Hypertonikern viel häufiger vorkommen als bei den Eltern beliebiger Personen, daß der Tod an Schlaganfall oder Herzleiden bei den Eltern der Hypertoniker in jüngerem Alter erfolgt als bei den Eltern beliebiger Personen und bei den Eltern jüngerer Hypertoniker in früherem Alter als bei denen älterer Hypertoniker. Die Eltern der Hypertoniker er-



reichten nur ausnahmsweise ein hohes Alter. Es besteht die Möglichkeit, daß unter dem untersuchten Material stets eins der Eltern der Hypertoniker eine Hypertension hatte.

Blutdruckmessungen die bei 93 Geschwistern von 42 Hypertonikern gemacht wurden, ergaben daß die Prozentzahl der Hypertoniker unter ihnen viel größer war als bei zahlreichen beliebigen Personen, deren Blutdruck bestimmt war. Nach dem 55. Jahre scheint die Hälfte der Geschwister der Hypertoniker an Hypertension zu leiden oder daran gestorben zu sein.

Hiernach und bei dem nachgewiesenen Vorkommen des Leidens durch 3 Generationen hindurch und in zahlreichen Seitenlinien folgt das Leiden wahrscheinlich einem einfach dominanten Erbgang.

Anhaltspunkte für eine exogene Bedingtheit des Leidens fanden sich nicht. Die Hypertension fand sich unter unserem Material bei den Frauen nicht weniger als bei den Männern, sogar etwas häufiger, was eine ursächliche Rolle des Nikotins und Alkohols unwahrscheinlich macht. Zudem ergab sich bei Alkoholikern keine größere Häufigkeit der Hypertension als bei beliebigen Personen. Zur Entscheidung der Frage, ob lang dauernde psychische Affekte besonders depressiver Art das Leiden bewirken, wurden an zahlreichen Insassen mehrerer Irrenhäuser, die solche Affekte lange Zeit gehabt hatten, Blutdruckmessungen vorgenommen. Die Druckwerte waren kaum höher als die beliebiger Personen des gleichen Alters. Auch andere äußere Ursachen konnten unter unserem Material für die Entstehung der Hypertension nicht verantwortlich gemacht werden. Die bisher als Ursache der Hypertension angenommenen äußeren Schädigungen wirken wahrscheinlich so, daß sie durch Schwächung des Herzens die Hypertension aus einer latenten zu einer manifesten machen.

Der Nachweis einer erblichen Bedingtheit des Leidens kann bei der Differentialdiagnose gewisser anderer Erkrankungen, vor allem der Niere, mitberücksichtigt werden.

Die Angabe, daß Hypertension sich vor allem mit pyknischem, und nur selten mit asthenischem Körperbau vergesellschafte, konnte nicht bestätigt werden. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte dafür, daß bei der Vererbung der Hypertension das sog. Gesetz der Anteposition gültig sei.

Literatur.

[1]) *Broadbent*, Lehrbuch der Herzkrankheiten. Deutsch. Würzburg 1902. — [2]) *Fahr*, zit. bei *Volhard*, *Mohr* u. *Staehelin* Handb. d. inn. Med. **2**, 2. — [3]) *Aug. Hoffmann*, Lehrbuch der funktionellen Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Würzburg 1920. — [4]) *A. Lippmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33. — [5]) *Friedrich v. Müller*, Mehrings Lehrbuch d. inn. Med. Letzte Auflage. — [6]) *Volhard, Mohr u. Staehelins* Handb. d. inn. Med. B, 2, 1656. — [7]) *Weitz*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **71**.



(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock [Prof. Dr. *Hans Curschmann*].)

Über die Blutplättchen bei Infektions- und Blutkrankheiten, insbesondere über die unreifen pathologischen Plättchenformen (Thromboblasten).

Von

Privatdozent Dr. **Rudolf Stahl.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Juni 1922.)

Die Untersuchung der Blutplättchen wurde bisher in der Klinik meist recht stiefmütterlich behandelt. Es erklärt sich aus dem Mangel leicht ausführbarer und genügend exakter Methoden zur Untersuchung dieser Gebilde, die sich durch ihre große Verletzlichkeit auszeichnen. Sind sie doch vielen Ärzten aus Blutpräparaten gewiß nur als verwaschene, hier und da klumpig zusammengeballte Schatten bekannt, die keine feinere Struktur erkennen lassen.

Meist waren es die Beziehungen der Blutplättchen zur Blutgerinnung, die zu ihrem Studium anregten; und während in früherer Zeit ihre Rolle bei der Thrombenbildung besonders von *Eberth* und *Schimmelbusch* wie *Aschoff* erforscht wurde, ist es in neuerer Zeit das Verhalten der Plättchen bei hämorrhagischen Diathesen, das wieder mehr die Aufmerksamkeit des Forschers anzieht. Seitdem *Frank* die schon früher von französischen Forschern festgestellte Thrombopenie bei der *Werlhof*schen Krankheit pathogenetisch als bestimmenden Faktor für die Hämorrhagien bei dieser Krankheit in den Vordergrund gestellt hatte, beschäftigten sich zahlreiche Veröffentlichungen mit dieser und verwandten Fragen.

Auch die vorliegenden Untersuchungen, bei denen auf die Morphologie der Blutplättchen besonderes Gewicht gelegt worden ist, wurden durch die Blutbefunde bei einer Purpurakranken angeregt. Bei dieser sahen wir Blutplättchen, die in Form, Größe, Gestalt, Färbbarkeit und Struktur erheblich von der Norm abwichen. Da bei genauerem Zusehen solche pathologische Formen auch bei anderen Krankheiten beobachtet wurden, lag es nahe, darauf gerichtete systematische Untersuchungen vorzunehmen.

Diese bestanden darin, daß im Verlaufe der verschiedensten Erkrankungen fortlaufend Untersuchungen der Blutplättchen in Abständen von 2, 3 oder 7 Tagen stattfanden, denn nur so kann man ein Bild von den wechselvollen Vorgängen im Plättchenapparat gewinnen.

Wir untersuchten erstens die **morphologische Beschaffenheit** der Plättchen im Blutausstrichpräparat, zweitens die Zahl der Plättchen.

Es dürfte nicht überflüssig sein, die Herstellung der Ausstrichpräparate nochmals eingehend zu beschreiben, weil die Anwendung einiger kleiner Handgriffe mir zur Erlangung einwandfreier Präparate notwendig erscheint.

Es müssen frische, peinlichst gereinigte Deckgläser und Objektträger verwendet werden. Beim Reinigen des Fingers oder Ohrläppchens mit Äther sowie beim Einstich ist jeder Druck oder Quetschung zu vermeiden. Von dem zuerst aus der Einstichstelle ausfließenden Blutstropfen wird mit dem Deckglas ein Teit entnommen und sofort ein *sehr dünnes Ausstrichpräparat* in bekannter Weise hergestellt. Mir hat sich dabei folgender Handgriff als praktisch bewährt, der zur Erlangung großer und ganz gleichmäßiger Ausstriche meiner Meinung nach notwendig ist: Mit den drei ersten Fingern der linken Hand wird der *Objektträger* an seinem äußersten linken Ende gehalten. Das *Deckglas* erfaßt man mit dem Daumen und Mittelfinger der rechten Hand, so daß von der Ansatzstelle des Deckglases bis zum unteren Rand der betreffenden Finger beiderseits die gleiche Entfernung ist. Nach dem Einstich wird sofort der frisch austretende Blutstropfen (zum Gelingen eines möglichst dünnen Ausstriches ist es *notwendig*, daß nur *eine kleine Blutmenge aufs Deckglas genommen wird*) mit dem freien Rande des Deckglases auf dessen Unterseite entnommen. Man setzt jetzt zunächst den unteren Rand des rechten Daumens und Mittelfingers auf die Ränder des Objektträgers auf, *so daß sie auf diesen Rändern leicht wie auf Schlittenkufen gleiten können*, und bringt nunmehr den mit dem Blutstropfen versehenen Rand des Deckglases durch leichten Druck des rechten Zeigefingers mit dem Objektträger in Berührung, so daß sich das Blut längs des Randes ausbreitet und den spitzen Winkel zwischen Objektträger und Deckglas füllt. Nun bewegt man, mit den unteren Rändern von Daumen und Mittelfinger auf den Rändern des Objektträgers zur Unterstützung gleitend, das Deckglas nach links, und nach kurzer Übung wird es wohl jedem gelingen, nach Wunsch dickere oder sehr dünne, ganz gleichmäßige Ausstriche herzustellen. Die Dicke des Ausstriches ist abhängig von dem *Neigungswinkel* des Deckglases zum Objektträger einerseits, von der *Geschwindigkeit* der Fortbewegung des Deckglases anderseits. Diese Faktoren sind daher bei verminderter Viscosität des Blutes, z. B. bei hochgradiger Anämie, etwas anders zu wählen als bei Normalblut. Bei morphologischen Blutuntersuchungen müssen die für Plättchenuntersuchung dienenden Maßnahmen an erste Stelle treten, dann erst ist das Blut zur Hämoglobinbestimmung usw. zu entnehmen.

Bei den so hergestellten sehr dünnen Ausstrichen geht das Trocknen wegen der geringen Schichtdicke rasch vonstatten und verhindert bedeutsame Schädigungen der zarten Plättchengebilde. Allerdings ist zu bemerken, daß die Schichtdicke des Ausstriches ja auch auf die im Mikroskop erkennbare Größe der Formbestandteile innerhalb gewisser Grenzen von Einfluß ist, wie dies besonders von den Leukocyten



her allgemein bekannt ist. Doch spielen die geringen Unterschiede innerhalb der von uns verwendeten dünnen Schicht keine Rolle, was besonders in Anbetracht der nachher zu besprechenden Größenunterschiede der Blutplättchen hervorgehoben werden muß.

Die Präparate werden dann nach der kombinierten *May-Grünwald-Giemsa*-Methode nach *Pappenheim* gefärbt, wobei besonders auf gleichmäßige Behandlung aller Präparate geachtet wurde, um Über- wie Unterfärbung zu vermeiden. Es könnte sonst bei der Überfärbung leicht eine nicht vorhandene Basophilie der Plättchen vorgetäuscht werden. Daß dabei der Reaktion des verwendeten destillierten Wassers besondere Beachtung zu schenken ist, ist bekannt[1]).

Der Vorteil dieser Methodik besteht außer in einer guten Darstellung der Plättchen auch darin, daß gleichzeitig die übrigen morphologischen Bestandteile, besonders die Leukocyten, gut gefärbt sind, was bei dem gleich zu beschreibenden Magnesiumsulfatausstrich nicht der Fall ist.

Betrachten wir nun die so angefertigten Präparate mit einer mindestens 1000fachen Vergrößerung, so sehen wir die Plättchen meist einzeln stehend oder hier und da auch zu Gruppen geordnet, jedoch einzeln erkennbar und scharf abgegrenzt.

Um für die Beurteilung pathologischer Formen geeignete Grundlagen zu gewinnen, wurden in 30 Fällen die Blutausstriche von Leuten untersucht, die sich gesund fühlten und körperlich keinen auffallend abweichenden Befund boten.

Das Ergebnis dieser und einer größeren Anzahl nicht genauer registrierten *Untersuchungen der Plättchen „Normaler"* ist, daß das Cytoplasma durchweg neutrophil reif ist und nur etwa auf 100 Plättchen 3—12 Plättchen mit einem ganz schwachen bläulichen Schimmer zu finden sind.

Diese neutrophilen und die ganz schwach basophilen Gebilde sind scharf in Gegensatz zu den basophilen Plättchen zu setzen, die insbesondere bei den hämorrhagischen Diathesen verschiedentlich erwähnt und unter anderem von *Glanzmann* und *Stahl* eingehender beschrieben wurden. Solche ausgesprochen basophile Plättchen waren also bei Gesunden nicht anzutreffen.

Auch die *Granulierung* zeigte bei Gesunden keine nennenswerten Differenzen, was Größe und Dichtigkeit der Granula angeht. *Wright* und *Downey* behaupten Gleichheit der Plättchen- und Megakaryocytengranula. *Naegeli* hingegen gibt an, daß die Plättchengranula gröber, zackiger, unregelmäßiger verteilt, während die der Megakaryocyten feiner, staubartiger und ganz gleichmäßig verteilt seien, wenngleich beide Arten in der Farbe völlig übereinstimmten. *Naegeli* denkt

[1]) Siehe auch *Schilling*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49.



dabei an einen Reifungsprozeß und erinnert daran, daß auch sonst, z. B. bei den weißen Blutzellen, die Granula bei Reifung gröber würden.

Wenn sich nun auch bei den Gesunden fast durchweg eine gewisse Einheitlichkeit in der Granulierung fand, so traf man doch auch hin und wieder auf ein Plättchen, das — gewöhnlich verbunden mit ganz schwacher Basophilie des Cytoplasmas — dichter mit besonders feinen Granula versehen war. In anderen Fällen war die Zahl der Granula in einzelnen Plättchen besonders gering.

Über die *Größe* der Blutplättchen stimmen die Angaben der meisten Autoren überein, daß ihr Durchmesser im Durchschnitt 3 μ betrage (*R. Paltauf*) und zwischen 1—4 μ schwanke. Doch schon *Hayem* beobachtete besonders große Blutplättchen, sogenannte *Riesenplättchen*, *Determann* sah viele große Formen im Fieberstadium einer croupösen Pneumonie, viel „große, blasse" Formen bei einer multiplen Sklerose. *Cesaris-Demel* beschrieb Riesenplättchen bei Anämien, *Levaditi* und *Puchberger* bei Leukämien, *Goldhorn* bei Malaria, *Bunting* bei *Hodgkin*scher Krankheit, *Pappenheim* öfters bei Chlorose. Auch *Deetjen* sah bei Beobachtung der aktiv beweglichen Plättchen mit heizbarem Objekttisch Plättchen, die in der Größe etwa der der kleinen Lymphocyten gleich kamen, sich durch größere Beweglichkeit und Widerstandsfähigkeit auszeichneten und bei krankhaften Zuständen häufiger zu sein scheinen. *Rowley* beobachtete „sehr große" Plättchen, die meist abgerundet waren und eine Art Zellstruktur aufwiesen.

Bei der Purpura haemorrhagica wurden sie von *Türk*, *Frank*, *Glanzmann*, *Kaznelson*, *Stahl* erwähnt, und *Bauer* sieht sie öfters bei konstitutioneller Thrombopenie und Thrombocytose. Man hielt ihr Auftreten meist für ein Zeichen überstürzter Plättchenneubildung. *Frank* will in ihnen eine Hemmung und Störung der Abschnürung der Plättchen von den Megakaryocyten gekennzeichnet sehen und setzt sie in Vergleich mit den pathologischen Erythrocyten, den Makrocyten, der perniziösen Anämie.

Die Frage ist nun von Wichtigkeit, ob solche große Formen auch bei Gesunden zu finden sind.

In der Tat ergab die genaue Durchforschung unserer normalen Präparate, daß auch viele Menschen, bei denen keinerlei krankhafte Störungen nachzuweisen waren, ganz gelegentlich Formen aufwiesen, deren beide senkrecht aufeinanderstehende Durchmesser je den Wert von 4 μ übertrafen, also 5,7—4,2 μ oder 7,1—4,2 μ. Öfters waren diese Plättchen auch länglich, z. B. mit Durchmessern 10,0—2,1 μ. Unter den obenerwähnten Gesunden fand sich aber auch einer, bei dem die Neigung zu so großen Blutplättchenformen besonders ausgesprochen war.

Cand. med. S., 27 Jahre, gesund, Retraktion des Blutkuchens gut, Blutung aus der Wunde steht nach wenigen Minuten. Erythrocyten 5 248 000; Plättchen



141 696, zahlreiche große Plättchenformen mit Durchmessern von z. B. 4,2—5,7 μ, 7,8—2,8 μ. Jedoch Cytoplasma überall neutrophil, auch bei besonders kräftig nachgefärbtem Präparat keine Basophilie nachweisbar. Die Granulierung war ebenso durchaus der Norm entsprechend, nur ganz vereinzelt etwas dichter stehend. Dasselbe Resultat gab auch eine wiederholte Untersuchung.

Daß auch bei gesunden Tieren gelegentlich eine solche Neigung zur Bildung größerer, jedoch im Reifezustand des Protoplasmas und in der Granulierung normaler Plättchen vorkommt, beweisen die Untersuchungen an Kaninchen. Von neun zu anderen Zwecken in gewissen Zeitabständen immer erneut untersuchten Kaninchen wies das eine stets wiederkehrend die gleichen Plättchenformen auf, die sich, außer in ihrer ins Auge fallenden Größe, in nichts von normalen unterschieden.

Die **Zählung der Blutplättchen** geschah bei uns nach der Vorschrift *Fonios*. Bevor der Entschluß dazu gefaßt wurde, machten wir Versuche nach der *Helber*schen Methode, für die das Blut wie bei der Erythrocytenzählung mit einer Mischpipette entnommen wird. Dabei sind jedoch die Fehlergrenzen sehr groß, da bekanntlich die Plättchen sofort bei Austritt des Blutes aus dem Gefäßsystem eine klebrige Beschaffenheit annehmen und ein Teil davon an den Wänden der Pipetten hängen bleiben muß, bevor die nachher angesaugte konservierende Flüssigkeit — bei *Helber* 10% Metaphosphatlösung — sie daran verhindert. Will man den Plättchenverlust vermeiden, so muß also das Blut gleich bei seinem Austritt aus der Wunde mit der Konservierungsflüssigkeit in Berührung gebracht werden. Als solche eignete sich uns am besten die von *Sahli* vorgeschlagene 14% Magnesiumsulfatlösung. Man bringt nach Reinigung der Fingerkuppe mit Äther — ohne dabei das Gewebe durch Quetschung zu lädieren — einen Tropfen der Lösung auf die Haut und sticht durch ihn hindurch ein. Nach Vermischung von Blut und Verdünnungsflüssigkeit mit einem Glasstäbchen gibt man einen Tropfen der Mischung in die *Helber*sche *Zählkammer*, die sich von der *Zeiß*schen Kammer nur durch die bedeutend geringere Kammertiefe (0,02 statt 0,1 mm) unterscheidet und so ein Übersehen der in der Flüssigkeit in wechselnden Höhenlagen flottierenden Plättchen verhindert. Man zählt nun die auf 1000 Erythrocyten entfallenden Plättchen und berechnet, nachdem man eine Erythrocytenzählung bei dem Patienten vorgenommen hat, in einfacher Weise die Plättchenzahl.

Man kann aber auch die Verwendung der Kammer ganz entbehren, wenn man von der Blut-Magnesiumsulfatmischung einen Ausstrich herstellt und diese nach *Giemsa* färbt. Im Ausstrichpräparat läßt sich dann noch bequemer mit Hilfe des einen quadratischen Ausschnitt des Gesichtsfeldes abgrenzenden *Ehrlich*schen Okulars — neuerdings beschrieb *Schilling* eine einfache Blendeneinlage — die ***Zahl der auf*** 1000 (evtl. 2000 oder 3000) *Erythrocyten entfallenden Plättchen* feststellen,



indem man möglichst viel verschiedene Teile des Präparates durchmustert. So gelangten wir ganz von selbst auf der Suche nach Verbesserung wieder zu der *Fonio*schen Methode, nachdem wir Freuden und Leiden des nach einer neuen Plättchenzählmethode Ringenden ausgekostet hatten.

Vor einem Versuche, in gewöhnlichen Blutausstrichen in Fällen von Thrombopenie, wo die Plättchen einzelstehend gefunden werden, die Zählung vorzunehmen, muß gewarnt werden, denn Kontrolluntersuchungen ergaben, daß solche Zählungen absolut wertlos sind.

4 Paralleluntersuchungen:

Fall	1	2	3	4	
Gewöhnlicher Blutausstrich	18	50	1	10	Plättchen auf 1000 Erythr.
Magnesiumsulfatausstrich	44	106	14	30	Plättchen auf 1000 Erythr.

Es gehen also in den gewöhnlichen Blutausstrichen stets eine Anzahl Plättchen verloren, die offenbar am Deckglas haften bleiben. Durch die Magnesiumsulfatlösung wird ihnen jedoch die Klebrigkeit genommen, die Plättchen verteilen sich gleichmäßig unter den Erythrocyten, so daß brauchbare Ergebnisse gewonnen werden.

Degkwitz, Zeller, Thomsen, Schenk und *Spitz* haben sich innerhalb der letzten 3 Jahre ebenfalls um das Problem der Plättchenzählung bemüht, doch ist es fraglich, ob man mit diesen z. T. recht komplizierten und zeitraubenden Verfahren wirklich genauere Resultate erhält als mit dem *Fonio*schen. Dabei verfällt *Spitz* wieder in den alten, längst überwunden geglaubten Fehler, das Blut zur Plättchenzählung mit der trocknen Leukocytenpipette aufzusaugen und dann erst Fixierungsflüssigkeit nachzuziehen (s. o. *Helber*!). Weiter liegen Möglichkeiten beachtenswerter Fehlerquellen bei *Spitz* in der Berechnung, die nicht nur auf Erythrocytenzählung, sondern auch auf die bekannterweise ungenaue Hämoglobinbestimmung nach *Sahli* und den daraus errechneten Färbeindex gegründet ist!

Zieht man schon eine direkte Zählung der Plättchen in der Zählkammer vor, so ist es unerklärlich, warum nicht die hierzu tatsächlich viel geeignetere *Helber*sche Kammer Verwendung findet. Ich glaube jedoch überhaupt nicht, daß diese Methoden gegenüber der sehr einfachen und bei richtiger Technik sehr exakten *Fonio*schen Methode irgendwelche Vorteile bieten.

Das **Verhalten der Blutplättchen bei den verschiedenen Infektionskrankheiten** war hauptsächlich gegen Ende des vorigen Jahrhunderts Gegenstand klinischer Untersuchungen. So fand *Rieß* die Plättchen bei vielen akuten Krankheiten, besonders aber bei chronischen mit Kachexie und Anämie einhergehenden vermehrt. *Hayem* sieht insbesondere Vermehrungen in der Rekonvaleszenz akuter Krankheiten.



Weitere Untersuchungen stammen von *Vulpian*, *Laptschinsky*, *Halla*. *Afanassiew* sieht wie *Türk* in der zweiten und dritten Woche des Typhus Plättchenverminderung. Ersterer findet sie dann sehr klein und leicht veränderlich, bei der Regeneration in der Rekonvaleszenz dagegen bis zu 5 μ groß. Bei Pneumonie und Tuberkulose wie der Leukämie (s. a. *Prus*) bestehe Plättchenvermehrung, die nach der Krise der Pneumonie noch bedeutend ansteige. Nach *Pizzini* nimmt die Plättchenzahl bei zunehmendem Fieber entsprechend erheblich ab; beim Malariaanfall verschwinden sie fast ganz aus dem Kreislauf, um sich nach Entfieberung reaktiv zu vermehren. *Determann* bestätigt die Befunde bei fieberhaften Erkrankungen.

Nunmehr treten auch Bestrebungen auf, aus den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen *Bestätigungen für die gerade herrschende Theorie der Blutplättchenentstehung* abzuleiten.

So weist *Determann*, ganz unter dem Eindruck der *Arnold*schen Theorie von der Blutplättchengenese aus zerfallenen Erythrocyten stehend, besonders auf die *Plättchenzunahme bei sekundären Anämien* hin und glaubt aus der Plättchenzahl Rückschlüsse auf die Lebensfähigkeit der roten Blutkörperchen ziehen zu können.

Helber findet hingegen ein *Zusammengehen der Plättchenzahl mit den Leukocytenzahlen* bei chronischen Krankheiten und bei Eiterungen (Zunahme) sowie beim Typhus (Abnahme) für auffällig, obgleich er daraus keine Schlüsse auf den Ursprung der Plättchen ziehen will.

Mit mehr Nachdruck weisen *Maixner* und *Decastello* auf gemeinsame Plättchen- und Leukocytenvermehrung bei den Leukocytosen und der myeloischen Leukämie hin sowie auf eine gleichsinnige Verminderung beider Formbestandteile bei Typhus, perniziöser Anämie und hämorrhagischer Diathese. Die Deutung der Blutplättchenbefunde vom erythrocytären Standpunkt von *Benno Schilsky* erscheint mir nicht sehr glücklich.

Neuere Untersuchungen über Blutplättchenzahl und Blutgerinnung bei Scharlach, Masern und Serumkrankheit veröffentlichten *E. Schiff* und *E. Matyas*.

Bei hämorrhagischen Diathesen sehen *Frank*, *Kaznelson*, *Glanzmann* häufig bei Herabgehen der Plättchen unter eine gewisse individuell etwas schwankende Grenze (etwa 20000) ein Auftreten der Hautblutungen, ein Verschwinden derselben dagegen bei Plättchenzunahme. Demgegenüber wiesen eine Anzahl Autoren (*Klinger*, *Morawitz*, *Stepp*, *Katsch*) der Beschaffenheit des Gefäßsystems eine bedeutsame, wenn nicht ausschlaggebende Rolle bei diesen Hämorrhagien zu, und ich selbst deutete auf Grund eigener Untersuchungen und unter Anlehnung an die Literatur darauf hin, daß der individuelle Faktor der Gefäßdichtigkeit im Verlauf der hämorrhagischen Diathesen keine ein für allemal

feststehende Größe, sondern im speziellen Falle Schwankungen unterworfen sei, da trotz niedrig bleibender Plättchenzahl bei der *Werlhof*schen Krankheit die Neigung für die Blutungen für gewisse Zeiten ganz verschwinden kann. Wenn *Frank* neuerdings[1]) erwähnt, daß „eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße, eine spezifische Schädigung beim Morbus maculosus bis jetzt nicht erwiesen werden konnte", so ist dem entgegenzuhalten, daß gerade der Faktor der Gefäßdichtigkeit bei Entstehung der Hämorrhagien, wie ich bewiesen habe, mit eine Hauptrolle spielt — er braucht ja gar nicht „spezifisch" zu sein, *die Thrombopenie ist auch nicht spezifisch,* sondern kommt bei vielen anderen Krankheiten und Krankheitsstadien ohne Hämorrhagien vor, wie *Frank* selbst zugibt. Dabei bleibt *klinisch diagnostisch* die Rolle der Thrombopenie ungeschmälert, weil sie *direkt graduell meßbar,* die Gefäßdurchlässigkeit aber nur indirekt nachweisbar ist. **Gerade in dem leichten Nachweis der Thrombopenie** — gegenüber der Unmöglichkeit, die Gefäßdurchlässigkeit exakt zu messen — **liegt der Grund für die überragende Bewertung der Thrombopenie in der klinischen Diagnose. Für die Pathogenese der Hämorrhagie sind beide Faktoren gleichwertig,** einmal tritt der eine, ein andres Mal der andere mehr in den Vordergrund. Ich bin der Überzeugung, daß dieser allen Beobachtungen und praktischen Notwendigkeiten Rechnung tragende Standpunkt sich durchsetzen wird.

Herzog u. *Roscher* warnen davor, der Thrombopenie bei der Beurteilung des klinischen Bildes zu große Bedeutung beizumessen.

In entsprechender Weise wie bei der Purpura wurde bei dem hämorrhagischen Typhus das Exanthem mit der Thrombopenie in Verbindung gebracht (*Frank, Herz, Kaznelson, Stahl*).

Aber auch der ohne hämorrhagische Komplikationen verlaufende Typhus weist oft dieselben niedrigen Plättchenzahlen auf, wie bei 8 teilweise sehr schweren Typhusfällen durch Serienuntersuchungen festgestellt wurde.

Wie in der oben zitierten Arbeit bei hämorrhagischem Typhus, so beobachteten wir auch hier bei nicht hämorrhagischem die in den verschiedenen Krankheitsabschnitten auftretenden Plättchenformen. Es seien nur 4 Fälle, die sich im Verlaufstypus gegenseitig ergänzen, in den für unsere Untersuchungen wichtigsten Zügen geschildert.

Fall I. Frl. P., 18 Jahre, Typhus abdominalis. Sie fühlte sich seit dem 28. X. 1919 krank, arbeitete aber noch 8 Tage. Seit 5. XI. Stuhlverstopfung, 7. XI. Einlieferung ins Krankenhaus. Pat. macht einen sehr kranken Eindruck. Milz perkutorisch vergrößert, wird vom 11. XI. ab tastbar. Eine Roseole am 11. XI.; am 21. XI. neuer Roseolennachschub. Geringe Bronchiopneumonie links hinten unten. Im Blut am 8. XI. Typhusbacillen nachgewiesen, Gruber-Widal 1 : 400.

[1]) Ergebnisse der gesamten Medizin 3, 185.

Der Fieberverlauf ist der eines typischen Typhus, verbunden mit relativer Pulsverlangsamung. Leukocyten 8. XI.: 7188; am 14. XI.: 8789, am 23. XI.: 4900. Bei Differentialauszählung die typischen Veränderungen. Erythrocyten: am 8. XI.: 4 572 000, am 23. XI.: 3 436 000, Blutplättchenzahlen anfangs an der unteren Grenze des Normalen. Vom 22.—28. XI. bewegen sie sich unterhalb der Grenze 20 000, um zeitweise fast ganz zu verschwinden; danach wieder Anstieg.

Auftretende Plättchenformen: Bereits am 12. XI. fallen neben normalen Formen einzelne größere bis große basophile Plättchen auf. 17. XI. Plättchen meist über Mittelgröße, meist rund, scharf begrenzt, nicht miteinander verklebt, einzelne stark basophile, 166 500. 18. XI. Ein basophiles Riesenplättchen, sonst Plättchen ohne Besonderheiten, 132 000.

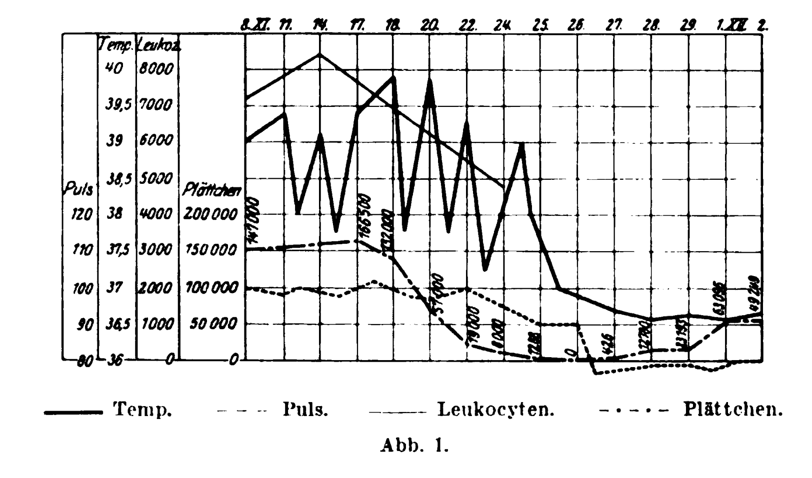


Abb. 1.

20. XI. Einzelne runde und ovale, mittelgroße basophile Plättchen, sonst ohne Besonderheiten, 57 000. 22. XI. Fast nur mittelgroße und große, schwach und stark basophile ovale und lang ausgezogene Plättchen, 19 000. 24. XI. Eigenartig zerfetzt aussehende, schlecht erhaltene basophile Plättchen, 8000.

25. XI. Gerinnungszeit in feuchter Kammer, Beginn nach 4, Ende nach 15 Minuten.

Blutungszeit (*Duke*) $^1/_2$ Stunde. Retraktion des Blutkuchens fehlt.

Plättchen klein bis mittelgroß, stark basophile, Grenzen wie zerfasert, 1288.

27. XI. Plättchen klein, schlecht begrenzt, schwach basophil, 426.

28. XI. Plättchen klein, großenteils wie zerfetzt, zum Teil rund oder lang oder schmal, dicht granuliert, 12 780.

29. XI. Dieselben Formen, außerdem auch schon gut ausgebildete normale und schwach basophile Formen, 23 193.

1. XII. Normale und größere basophile Plättchen.

Am 25. XI. leichte Zahnfleischblutung, linke Wangenschleimhaut zeigt halblinsengroße Petechien, sonst nirgends Haut- oder Schleimhautblutungen. Nach Blutentnahme an der Einstichstelle blauroter Hof.

26. XI. Am Gesäß links haselnußgroße subcutane Hämorrhagie; am harten Gaumen linsengroße Petechie. Zunge dunkelbraun, schwarz belegt.

29. XI. Am rechten Schlüsselbein zwei linsengroße Petechien. Blutungszeit aus Ohrwunde wenige Minuten. Stauungsversuch: nach 10 Minuten keine Hämorrhagien.

Fall II. Frau W., 28 Jahre, Typhus. 9 Tage erkrankt, wird sie am 17. I. überwiesen. Mittelkräftig, Lippen und Zahnfleisch trocken und belegt. Lungen:



rechts hinten unten Bronchiopneumonie. Bauchhaut Roseolen; Typhusstuhl. Gruber-Widal 1 : 400, am 11. II. 1 : 200. Erythrocyten 4 464 000.

Leukocyten: 20. I.: 3866; am 27. I. 4900; am 30 I. 4900; am 16. II. 4100; 24. II. 4933; am 5. 3. 4330; am 18. III. 3644; am 23. III. 4700; am 24. IV. 8122.

Verlauf protrahiert mit anfänglicher starker Benommenheit. Mitte Februar Thrombophlebitis linkes Bein. Blutplättchen: 21. I. mittelgroß, einzelne große, kräftig granulierte neutrophile Formen, 77 800.

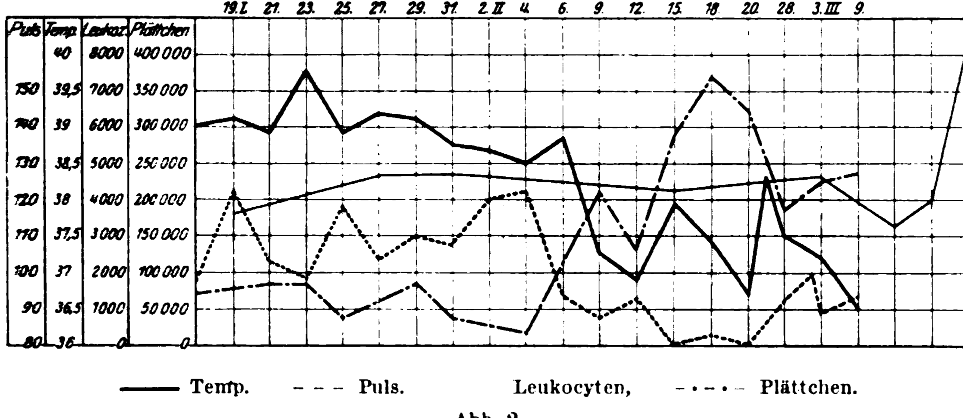


Abb. 2.

21. I. größere, z. B. basophile Formen, ein basophiles Riesenplättchen, 79 200.

23. I. 44 000 Plättchen.

29. I. Außer blassen, ferner stärker granulierten Plättchen auch mittelgroße und große, stark basophile Riesenplättchen, 74 000.

31. I. 48 400 Plättchen.

2. II. große, blasse und basophile Formen, 30 800.

6. II. starke Anisocytose, viel basophile Plättchen, 118 800.

9. II. 211 200 Plättchen.

Anschließend hoher Anstieg der Plättchenzahl bis 37 400, am 18. II. mit wechselndem Auftreten pathologischer Plättchenformen. Ab 9. III. Plättchen normal.

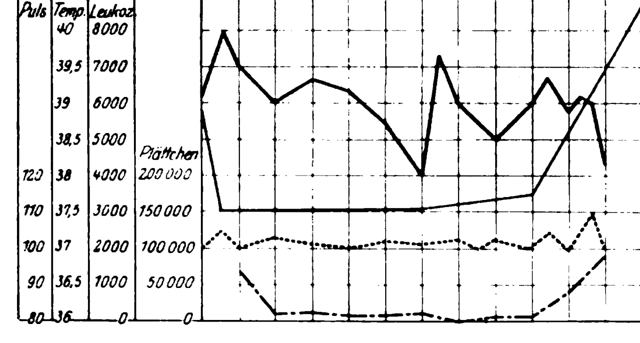


Abb. 3.

Fall III. Herr L., 21 Jahre, Typhus. Pokken durchgemacht. Anfang Februar 1920 mit Kopfschmerzen und Durchfall erkrankt. Aufnahme 13.II.1920. Bronchiopneumonie, Milztumor, Gruber-Widal 1 : 400, Diazoreaktion positiv.

Leukocyten 14. II.: 5700; 16.II. 3100; 21.II. 3000; Blutplättchen: 18. II. 67 480; fast nur große Formen, viel ovale basophile Riesenplättchen.

20. II. 12 763 Plättchen; am 21. II. 16 668; am 22. II. 18 520; 23. II. 12 964; am 24. II. 14 816; am 26. II. 1237; am 28. II. 9260; meist kleine bis mittelgroße basophile Plättchen, auch normale Formen.

1. III. 9808, nur einzelne basophile mittelgroße Plättchen.

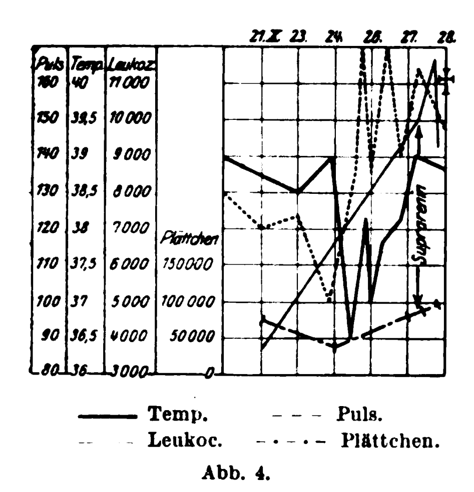
3. III. 39 232, etwa zu gleichen Teilen große basophile und kleinere reife Formen.

5. III. 90 724 Plättchen.

17. II. zweimal Nasenbluten.

Am 22. III. am Kreuzbein weiche, teigige Schwellung von Handtellergröße, schwarzblau, hämorrhagisch; sonst keine Spur von Hämorrhagie.

Fall IV. Frl. R., 17 Jahre, Typhus. Seit dem 16. X. 1919 Rücken-, Kopf- und Leibschmerzen, hohes Fieber. Seit 18. X. hatte sich gleichzeitig mit Temperaturabfall eine täglich zunehmende Benommenheit eingestellt. Am 20. X. Aufnahme. Kleine Person in leidlichem Ernährungszustand. Ausgedehnte Bronchiopneumonie beider Unterlappen, starke Dyspnöe. Herzaktion schnell, oberflächlich. Leib gespannt, aufgetrieben. Bei Berührung lebhafte Abwehrbewegung. Milz eben tastbar. Urin: Albumen $^1/_2{}^0/_{00}$, Diazoreaktion positiv. Im Blut bakteriologisch Typhusbacillen. Gruber-Widal 1 : 400. Einzelne Roseolen. Pat. läßt Urin unter sich, zeitweise ist sie etwas klar. Herzschwäche nimmt zu, seit 24. X. Puls bis 180 in der Minute.



——— Temp. - - - Puls.
-- - Leukoc. - · - · - Plättchen.

Abb. 4.

Leukocyten: 22. X. 3740; 27. X. 10 000; $^1/_2$ Stunde nach 0,5 Suprarenin (1 : 1000): 11 700.

$3^1/_2$ Stunden danach 9350.

Blutplättchen: Am 21. X. mittelgroß, zum Teil bis Erythrocytengröße, teilweise stark basophil, groß, rund, scharfe Grenzen, meist einzelstehend, zum Teil in Gruppen, doch nicht verklebt, 67 500.

24. X. größere, scharf begrenzte, runde und langgestreckte Formen, großenteils basophil, 43 500.

27. X. 10^h 30′ V. mittelgroße und große Plättchenformen, diffus granuliert, schwach bis stark basophil. Einzelne basophile Riesenplättchen, die zum Teil in Gruppen zusammenstehen, 69 000.

11^h 00′ $^1/_2$ ccm Suprareninlösung 1 : 1000 subcutan.

11^h 30′ Plättchenformen dieselben, 1 Megakaryocyt, 78 000.

2^h 30′ Plättchenformen dieselben, 84 000.

28. X. Exitus. 10 Minuten später wurden *Ausstriche von Knochenmark* hergestellt, das am Manubrium sterni entnommen. Darin waren neben vollständig vorhandenen Megakaryocyten auffallend viel isolierte Megakaryocytenkerne von sehr gut erhaltener Struktur zu finden.

Sektion: Ileotyphus im Stadium markiger Schwellung und beginnender fleckweiser Verschorfung. Markige Schwellung der regionären mesenterialen Lymphdrüsen. Infektiöse Milzschwellung. Bronchiopneumonie in beiden Unterlappen von hämorrhagischen Charakter (von der Art der Influenzapneumonie).

In allen diesen Fällen sehen wir die Thrombopenie, wie sie beim Typhus von den erwähnten älteren und neueren Autoren immer wieder festgestellt wird. Doch während *Hayem* hier ein Absinken der Plättchen auf 60000, *Frank* auf 61 000 und 28 000, *Herz* auf 10 000 beim hämorrhagischen Typhus beobachtet, zeigen unsere fortlaufenden Zählungen,



daß auch beim nicht hämorrhagischen Typhus Plättchenzahlen unter 10 000 vorkommen, ja daß tageweise die Plättchen ganz im peripheren Blute fehlen können. Allerdings finden sich in diesem Krankheitsabschnitt im Fall I u. III ganz vereinzelte Hämorrhagien, die ohne daraufgerichtete Aufmerksamkeit leicht übersehen werden können, am Zahnfleisch, an Druckstellen am Kreuzbein, die als Warnungszeichen einer drohenden hämorrhagischen Diathese aufzufassen sind. *Kaznelson* bezeichnet sie als Übergangsfälle zwischen dem gewöhnlich verlaufenden und dem hämorrhagischen Typhus. Auch in der Umgebung kleiner zum Zwecke der Blutuntersuchung gesetzter Wunden entstehen blutunterlaufende Stellen, alles Zeichen, daß die zur Blutstillung wichtigen Plättchen fehlen, doch daß andererseits die Blutgefäße bis auf verschwindende Ausnahmen die nötige Dichtigkeit besitzen, um *beim Ausbleiben einer Verletzung oder sonstiger leichter mechanischer Läsion* Blutaustritte hintanzuhalten.

Betrachten wir die Plättchenkurve, so finden wir das von *Maixner* und *Decastello* betonte Parallelgehen mit der Leukocytenkurve im wesentlichen bestätigt. Eine Plättchenabnahme mit größtem Tiefstand in der 2. bis 3. Woche gehört zum Bilde des Typhus. Fall I demonstriert den Abstieg, Fall II die Rückkehr zur Norm, Fall III die bei besonders schweren Fällen über längere Zeit anhaltende Thrombopenie.

Was uns aber am meisten interessiert, ist die auch hier wieder beobachtete Aufeinanderfolge verschiedenster Blutplättchenformen, die sich hauptsächlich in ihrer *Größe* und in ihrer *Basophilie*, gelegentlich auch in ihrer Form von den bei Gesunden vorkommenden unterscheiden. Will man in Kürze ihr wechselvolles Erscheinen zusammenfassen, so kann man sagen, daß schon recht bald im Verlaufe des Typhus, wenn die Plättchenzahlen sich noch in normalen Grenzen bewegen, bei längerem Suchen vereinzelte stark basophile Plättchen zu finden sind, vereinzelt auch basophile Riesenplättchen, die von den sonst normalen Plättchen auf den ersten Blick, wenn sie ins Gesichtsfeld treten, zu unterscheiden sind. Bei dem Plättchensturz erscheint das bunte Bild der „*Anisocytose*", ein Nebeneinander von Plättchen jeder Größe, teils von runder, teils länglicher Form, neutrophil, schwach oder stark basophil. Vor dem völligen Verschwinden der Plättchen finden wir schon morphologisch durch ihr zerfetztes Aussehen minderwertig erscheinende Formen. Dieselben schwach oder stärker basophilen schlecht ausgebildeten Blutplättchen treten uns auch im Anfang der ansteigenden Plättchenkurve wieder entgegen. Bald mischen sich wieder mehr oder weniger normale Plättchen bei. Aber immer setzen besonders bei stärkeren Anstiegen neue Schübe basophiler Formen, kleiner, mittlerer, bis enorm großer Plättchen ein. Erst allmählich stellt sich unter dauerndem Wechsel das normale Plättchenbild wieder her.



Was hat es nun mit den pathologischen Plättchenformen für eine Bewandtnis? Zweifellos sind sie dieselben, die in ihren am meisten ins Auge fallenden Riesenformen schon sehr zeitig von den Untersuchern beobachtet wurden, die dann später *Naegeli* als „Protoplasmakugeln“ und „Würstchenformen“ bei den Myelosen begegneten. *Und diese will Schilling als „abgerissene Pseudopodien der Knochenmarksriesenzellen“ von den echten Blutplättchen unterschieden wissen!*[1])

Hier sind nun die beschriebenen Beobachtungen von ausschlaggebender Bedeutung. *Naegeli* sah die verschiedensten Gebilde gleichzeitig in seinen Präparaten, pathologische wie normale Plättchen und Übergänge zwischen beiden; er deutet sie *alle* als Abkömmlinge der Knochenmarksriesenzellen. *Kaznelson* zeigt im Blutausstrich Riesenzellen mit Fortsätzen und eben in der Abtrennung begriffenen Pseudopodien. Damit ist der *Schilling*sche Einwand noch nicht widerlegt. *Erst die fortlaufende Beobachtung an Krankheitsfällen, in denen Plättchenschwund und -regeneration genau verfolgt wird, entkräftet ihn vollkommen.* Denn wir sehen, wie in den Zeiten hochgradiger Thrombopenie die mannigfaltigsten Arten *Naegeli*scher „Protoplasmakugeln“ auftreten, wie sich schubweise dazwischen normale Blutplättchen einfinden, und wie diese bei fortschreitender Heilung allmählich vollständig alle pathologischen Formen verdrängen. Die dabei beobachteten Zwischenformen jeglicher Art, von den großen basophilen Riesenplättchen zu den normalen in lebendigem Wechsel schließen jeden Zweifel an ihrer Zusammengehörigkeit vollständig aus.

Zur Frage der *Entstehung der basophilen Plättchen* äußert *Glanzmann* die Vermutung, daß sie von den Megakaryoblasten, Vorstufen der Megakaryocyten, abstammten.

Die Bedeutung der *Basophilie* erklärt sich zwanglos aus *Pappenheims* Auseinandersetzungen in den allgemeinen, cystologisch-mikrochemischen Vorbemerkungen seiner Morphologischen Hämatologie. Hier setzt er auseinander, daß das Cytoplasma der Zellen aus einer strukturlosen Grundsubstanz, dem *Paraplasma*, besteht, das die spezifischen Plasmaprodukte der höher differenzierten Zellen, z. B. das Hämoglobin und die Körnelungen, liefert.

Der zweite Bestandteil des Cytoplasmas ist eine gerüstförmige indifferente Stützsubstanz, das *Spongioplasma*, das starke Basophilie zeigt. Letzteres fehlt bei den hochdifferenzierten ausgereiften Blutzellen, ist dagegen in unreifen, undifferenzierten, noch weiter differenzierungsfähigen *Vorarten* höherer granulations- oder hämoglobinführender Zellen vorhanden, z. B. in den Promyelocyten, polychromatischen

[1]) Auch *Rosenthal* und *Falkenheims* neue serologische Untersuchungen über die Abstammung der Blutplättchen sprechen gegen eine Beziehung derselben zu den Erythrocyten, allerdings für eine gewisse Verwandtschaft mit den Leukocyten.



Erythroblasten und Erythrocyten. Sein Vorhandensein ist somit stets ein Ausdruck gewisser mehr oder minder tiefer (ontogenetischer sowohl wie phylogenetischer) Unreife. *Pappenheim* stellt danach folgende Reihenfolge in der Differenzierung der Zellarten auf: 1. reine Basophilie, 2. gemischte Zwischenstadien, in denen schon spezifische Plasmaprodukte entstanden sein können bei noch vorhandenem Spongioplasma, 3. Endstadien: oxyphile Färbbarkeit des Paraplasmas, Fehlen von Spongioplasma.

Und wenn wir diese Lehre, die für die reifenden Zellen des leuko- und erythropoetischen Systems aufgestellt ist, auf unsere Plättchenbefunde übertragen, so ergibt sich, daß wir in den basophilen Formen junge Plättchen vor uns haben, die in noch unreifem Zustand in die Blutbahn übergehen. Somit kann man sich den Autoren anschließen, die sie, genau wie andere unreife Zellen des Leuko- und Erythrocytensystems, *als Produkte überstürzter, jedenfalls krankhaft veränderter Regeneration* ansehen. Ob sie nun von Megakaryocyten herrühren, die ihr aufgebrauchtes Cytoplasma in zu schneller Weise ergänzen und vorzeitig abstoßen müssen, oder von neugebildeten „Megakaryoblasten", ist noch nicht zu entscheiden, doch sind beide Arten denkbar.

Nun sagt *Bauer*, daß die histologische Struktur seiner bei konstitutioneller Thrombocytose gefundenen Riesenblutplättchen sich prinzipiell nicht von jener der Normalplättchen unterscheide. Zu demselben Ergebnis kommt *Degkwitz*, der das Blut zur Untersuchung der Plättchen in einer Fixierungsflüssigkeit auffängt und nun lauter Plättchengebilde gleicher Struktur von verschiedener Größe erhält.

Dazu ist hervorzuheben, daß aus dem bisher Dargelegten die Wichtigkeit einer Differenzierung „reifer" und „unreifer" oder oxyphiler (neutrophiler) und basophiler Plättchen hervorgeht (siehe auch *Pappenheim*). Gerade der Umstand, daß die als unreif gedeuteten Formen nur in pathologischen Zuständen vorkommen, weist auf einen tatsächlichen inneren Unterschied im Bau dieser Gebilde gegenüber den normalen hin. Es ist nicht angängig, die so gefundenen Verschiedenheiten lediglich als Kunstprodukte zu bezeichnen. Wir färben ja mit unseren üblichen histologischen Methoden stets totes Zellmaterial, und wenn dieses bei gleicher Behandlung gesetzmäßig bei bestimmten Zuständen auftretende färberische Verschiedenheiten bei ungeschädigter Struktur aufweist, so ziehen wir daraus unsere Rückschlüsse auf auch schon bei Lebzeiten der Zellen vorhanden gewesene innere Verschiedenheit. Dasselbe ist mit den basophilen und oxyphilen Riesenplättchen der Fall; und wenn die *Degkwitz*sche Art der Präparierung diese Unterschiede nicht hervortreten läßt, eine Uniformierung herbeiführt, so ist sie eben zur Darstellung pathologischer, jugendlicher Blutplättchenformen nicht geeignet, ebenso wie wir aus diesem Grunde von den Magnesiumsulfat-



ausstrichen zur Beurteilung der morphologischen Verhältnisse Abstand genommen haben.

Und noch einen Schritt weiter muß man gehen; *auch die mittelgroßen und kleinen basophilen Plättchen sind von den gleich großen reifen Formen zu unterscheiden.* Sie finden sich häufiger und scheinbar schon bei leichteren oder chronisch werdenden, jedenfalls anders gearteten Schädigungen des thrombopoetischen Systems; sie dürften sich nur graduell, nicht prinzipiell von ihren großen Schwestern unterscheiden.

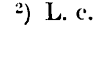
Alle die genannten Plättchenarten weisen nun meist runde oder ovale Formen auf; jedenfalls scheint es ein Zeichen besonders pathologisch veränderter Regeneration zu sein, wenn sich *längliche, als abgerissene Pseudopodien sofort erkennbare Formen* in größerer Zahl einstellen. Sie fanden sich in kleinen, zerfetzt aussehenden Exemplaren kurz vor dem gänzlichen Verschwinden und beim Wiedererscheinen der Plättchen in unseren Typhusfällen und wurden schon einmal in der früheren Arbeit bei hämorrhagischem Typhus[1]) beschrieben. Ähnliche, meist noch etwas besser erhaltene Exemplare sind bei dem bunten Bild lebhafter Plättchenregeneration, bei der die Anisocytose ins Auge fällt, oft anzutreffen. Wohl selten nur sieht man „Würstchenformen" von der Größe und Schönheit, wie sie als Befund bei einer Purpura haemorrhagica[2]) abgebildet wurden. Wie man das Nebeneinander aller Größen als „Anisocytose" bezeichnet, kann man bei stärkerem Hervortreten von Formen, die nicht mehr rund oder oval sind, von Poikilocytose sprechen.

Solche veränderte Plättchenformen sind bisher bei allen von uns daraufhin untersuchten Typhuserkrankungen in mehr oder weniger typischer Weise gefunden worden, und zwar immer in dem beschriebenen Zusammenhang mit dem zahlenmäßigen Verlauf der Plättchenkurve, die sich, wie besonders an Fall III erkennbar, der Fieber- und Leukocytenkurve in gewisser Weise anpaßt.

Manche Krankheiten neigen mehr zur Produktion besonders riesen-

[1]) Den so häufig gemachten Einwendungen, daß wir wegen der leichten Zerstörbarkeit der Plättchen im Trockenausstrich nie dem Leben entsprechende Plättchenbilder erhalten, kann man die Darlegungen *Nißls* über das „*Nervenzelläquivalentbild*" entgegenhalten: „Ob das, was wir sehen, präformiert ist oder nicht, ist hinsichtlich der Verwendung der Methode für die Nervenzellpathologie nebensächlich . . ., sobald feststeht, daß immer und unter allen Umständen mit gesetzmäßiger Gewißheit bestimmte und von uns erkannte Voraussetzungen das Nervenzellbild hervorrufen müssen, das wir geschildert haben"; der Grund für jede Abweichung von diesem Bilde kann dann nur im prämortalen Zustand der Zelle selbst liegen; die Feststellung der Reagenswirkungen und die Beeinflussung der präformierten Zellstrukturen durch unsere technischen Eingriffe ist eine Frage für sich, eine Aufgabe der Anatomie. Nun lehrt die Erfahrung die Konstanz des Äquivalentbildes, folglich sind wir berechtigt, überall da, wo wir dieses Bild nicht antreffen, auf pathologische Veränderungen der Zelle in vivo zu schließen.

[2]) L. c.





hafter Plättchen (Purpura, Typhus), *andere zur massenhaften Erzeugung kleiner, basophiler Formen* (manchmal bei Ca, Kachexie). Daraus muß man schließen, daß in dem einen Fall mehr die *Abschnürungstätigkeit bei den Megakaryocyten* gestört ist, in dem anderen der *Reifungsprozeß* unvollkommen bleibt.

Daß wir es hier mit einer erheblichen Störung im gesamten Blutplättchenapparat zu tun haben, geht schon aus den *Bernhard*schen Angaben hervor, der bei Typhus in der Milz, der Untergangsstätte der Plättchen, einen beträchtlich vermehrten Gehalt an Blutplättchen nachwies, der scheinbar im Sinne einer gesteigerten Thrombocytolyse zu deuten ist (*Kaznelson*). Knochenmarksuntersuchungen (*Aschoff*, *Schur*, *Löwy*, *Kaznelson*) bei dem unkomplizierten wie dem hämorrhagischen Typhus ergaben einen besonderen Reichtum an Megakaryocyten als Ausdruck erheblich gesteigerter Regenerationen. Übrigens auch bei der essentiellen Thrombopenie fand *Sternberg* neuerdings reichlich intakte Riesenzellen und schließt daraus auf eine Dysfunktion derselben oder auf gesteigerten peripheren Zerfall.

So baut sich vor unseren Augen das pathologische Geschehen am Plättchenapparat bei Typhus auf: vermehrte Thrombocytolyse — verminderte Plättchenzahl im peripheren Blut — vermehrte Blutplättchenregeneration; die Thrombocytolyse erkennbar im Krankheitsverlauf an der Plättchenverminderung, die entsprechende Regeneration an der Einschwemmung der pathologischen Jugendformen. So sind beide Vorgänge ziemlich gut zu verfolgen, wie sie schon in der 2. Typhuswoche zusammen in Erscheinung treten, sich gegenseitig noch mehr oder weniger die Wage haltend; dann überwiegt der Plättchenzerfall; schließlich bei günstigem Verlauf Überwindung des kritischen Punktes und überschießende Plättchenbildung, bis sich alle Vorgänge nach pendelnden Bewegungen auf die normale mittlere Linie einstellen.

Die Befunde bei Typhus legten es nahe, nun auch bei anderen Krankheiten den dabei auftretenden Plättchenformen nachzugehen.

Grippeerkrankungen.

Fall V. Herr L., 37 Jahre, aufgenommen am 31. I.—10. II. 1920. Seit 4 Tagen mit Fieber und Kopfschmerzen erkrankt. Temperatur 39—40° C, Puls bis 80, Bronchiopneumonie, rostfarbenes Sputum, Milztumor positiv.

Am 2. II. Hämoglobin 89, Erythrocyten 4 688 000, Leukocyten 4044. Plättchen 150 016, sehr zahlreiche basophile und stark granulierte mittelgroße und große Plättchen, einzelne basophile Riesenplättchen.

Am 3. II. kritische Entfieberung.

Am 4. II. Plättchen 84 384, dieselben Formen.

Am 9. II. Plättchen 206 272, nur ganz vereinzelt größere basophile Plättchen, Neigung zu größeren blassen granulaarmen Formen.

Fall VI. Herr Sch., 27 Jahre, 15.—20. II. 1920 aufgenommen. Seit 6 Tagen Husten, Kopfschmerzen, Brechreiz, vor einem Jahr schwere Grippe. Temperatur 39° C, Puls 93. Bronchiopneumonie links hinten unten. Kein Milztumor.



16. II. Erythrocyten 5 068 000, Leukocyten 1744. Plättchen 76 020, einzelne basophile Riesenplättchen, Neigung zu größeren Formen mit stärkerer Granulierung

17. II. kritische Entfieberung.

20. II. Leukocyten 2188, Plättchen 243 264, ganz vereinzelt kleine basophile Plättchen, sonst o. B.

Fall VII. Frl. St., 26 Jahre, 14. II.—12. III. 1920 aufgenommen. Seit 6 Tagen Fieber, Kopfschmerzen, Bronchiopneumonie rechts hinten unten. Temperatur 39—40° C, Puls 70—80.

15. II. Hämoglobin 103, Erythrocyten 4 500 000, Leukocyten 2388, Plättchen 90 000, o. B.

17. II. Plättchen 126 000, o. B., Entfieberung.

21. 2. Plättchen 193 500, einzelne größere stärkere granulierte Formen, sonst o. B.

24. II. Leukocyten 3166, Plättchen 288 000, dieselben Formen.

Fall VIII. Herr Sch., 25 Jahre, 19. II.—12. III. 1920 aufgenommen. Schon 1917 und 1918 Grippe. Seit 9 Tagen Fieber, Kopfschmerzen, Durchfall, typhusähnliche Fieberkurve mit lytischer Entfieberung bis 4. III. Diazoreaktion positiv, Gruber-Widal 1 : 400 (früher Typhusschutzimpfung).

21. II. Hämoglobin 90, Erythrocyten 5 792 000, Leukocyten 8300, Plättchen 34 752, einzelne größere basophile.

3. III. Plättchen 450 000, einige größere basophile Formen.

11. III. Plättchen 150 000, durchweg normal.

Fall IX. Herr W., 33 Jahre, 29. II.—23. III. 1920 aufgenommen. Seit 8 Tagen Fieber, Husten. Temperatur 39° C, Puls 110. Bronchiopneumonie. Erythrocyten 4 608 000, Leukocyten 11 288, lytische Entfieberung bis 9. III.

1. III. Plättchen 55 296, normal, nur ganz vereinzelte basophile.

3. III. Plättchen 188 928, einige basophile Riesenplättchen.

11. III. Plättchen 405 504, normal.

Fall X. Herr R., 32 Jahre, 3. III. 1920 nachmittags eingeliefert, abends gestorben. Seit 21. II. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber. Konfluierende Bronchiopneumonie beider Unterlappen. Plättchen 90 000, außer vereinzelten blassen, fast nur große basophile Plättchen.

Knochenmarksausstrich 10 Minuten post Exitum enthält sehr zahlreiche Knochenmarksriesenzellen ohne Protoplasma, nur ganz vereinzelte mit Protoplasma.

Von den 14 genauer beobachteten Grippefällen sind nur 6 angeführt. Sie verliefen meist gutartig. Zum Teil ahmten sie in bekannter Weise im Fieberverlauf, in der Leukopenie (bis 1744 Leukocyten), der relativen Pulsverlangsamung, dem Milztumor und der positiven Diazoreaktion das Bild eines Typhus nach.

Das Verhalten der Blutplättchenzahlen entspricht der schon vor langer Zeit aufgestellten allgemeinen Regel für akute Erkrankungen: *Plättchenverminderung während des Fiebers* (70 000—90 000), *reaktive Vermehrung nach Entfieberung* (bis über 500 000 Plättchen), *schließlich Rückkehr zur Norm.*

Morphologisch ist das Bild — entsprechend dem Wechsel der Schwere der Fälle — kein ganz einheitliches. Bisweilen finden sich sehr zahlreiche



basophile Plättchen, unter ihnen auch Riesenformen (Fall V und X), in anderen Fällen sind nur vereinzelte basophile, auch Riesenplättchen, eingestreut (Fall VI, VIII und IX); schließlich konnten in Fall VII keine irgendwie nennenswerten morphologischen Veränderungen an den Plättchen nachgewiesen werden, trotzdem das Krankheitsbild auch hier ein sehr ausgesprochenes (Temp. 40°, Leukoc. 2388), wenn auch gutartig verlaufendes war und die Plättchenzahlen gleichfalls starke Schwankungen in dem üblichen Sinne zeigten (90 000 bis 288 000). Man muß annehmen, daß in solchen Fällen der Plättchenbildungsapparat den vermehrten Ansprüchen immer noch mit beschleunigter Bildung morphologisch normal erscheinender Plättchen gerecht zu werden vermag.

Wir finden die basophilen Formen häufig schon während der Thrombopenie, wie in Fall X, wo die Überschwemmung des Blutes mit ihnen auf eine außergewöhnliche Reizung des Plättchenapparates hinweist und die gleichzeitig bestehende Thrombopenie auf einen starken Blutplättchenzerfall.

Besonders beachtenswert ist der hierbei erhobene Befund des Knochenmarksausstriches: Mit der Annahme einer Thrombopenie als Folge allein einer *Lähmung* der Knochenmarkstätigkeit würde sich das Vorhandensein sehr zahlreicher Knochenmarksriesenzellen nicht gut vereinbaren lassen; weisen sie doch genau wie die klinisch beobachtete Basophilie der Plättchen auf lebhafte Plättchenregeneration hin. Das Protoplasma der Megakaryocyten wurde zur überstürzten Plättchenbildung verbraucht, und so erklärt sich das Zurückbleiben zahlreicher Riesenzellenkerne.

Wir sehen also, daß wie die Leukopenie[1]), die sich außer bei Typhus auch bei Grippe und gewissen Formen der Sepsis findet, so auch die Thrombopenie, der ganze Ablauf der Thrombocytenkurve im Verlaufe der Krankheit sowie die dabei erscheinenden pathologischen Plättchenformen *nichts für den Typhus Spezifisches darstellen.* Sie sind eine *unspezifische Reaktionsform auf gewisse Schädigungen*, vielleicht vermehrte Plättchenzerstörung, wobei individuelle Faktoren sowie die verschiedene Beschaffenheit der den Körper befallenden infektiösen Schädigungen den unterschiedlichen Ausfall hinsichtlich des Grades der Thrombopenie, des zeitlichen Einsetzens der Regeneration, des wechselnden Auftretens großer, kleiner oder fast keiner basophilen Formen bestimmen.

Allerdings muß zugegeben werden, daß für *verschiedene Krankheiten* gewisse *Modifikationen im Ablauf der Plättchenveränderungen* charak-

[1]) Siehe *Albert Adler*, Die Blutveränderungen bei Grippe. Fol. haemat. **25**, Heft 1, November 1919, Arch. und *Marcovici*, Fol. haemat. **23**, Heft 4, Mai 1919.



teristisch zu sein scheinen. Denn so hochgradige Thrombopenien, ja zeitweilig völliges Verschwinden der Plättchen, wie beim Typhus nicht allzu selten, konnten wir sonst nur bei perniziöser Anämie und hämorrhagischen Diathesen finden.

Ein etwas anderes Bild der Plättchenveränderungen sehen wir in einigen *Scharlachfällen*:

Fall XI. Frl. G., 16 Jahre, 18. XI.—22. XII. 1919 aufgenommen. Seit 15. XI. erkrankt. Seit 16. Exanthem.

18. XI. Erythrocyten 3 728 000, Plättchen o. B., Temperatur 38,4—39,4°.

20. XI. Plättchen 178 944, vereinzelt kleine bis mittelgroße, schwach bis stark basophile Plättchen. Schwellung und Schmerz des linken Handgelenks.

21. XI. Entfieberung.

22. XI. Plättchen 421 264, ziemlich zahlreiche kleine bis mittelgroße, schwach bis stark basophile Plättchen, einzelne basophile große, auch lang ausgezogene Formen.

24. XI. Beginnende Schuppung, keine Gelenksschmerzen mehr. Plättchen 383 984, einzelne stark granuliert, sonst o. B.

28. XI. Plättchen 193 856, nur normale Formen.

Fall XII. Kind H., 9 Jahre, 18. XI.—30. 12. 1919 aufgenommen. Seit 17. XI. Halsschmerzen, Fieber, in der Nacht Scharlachexanthem. Stark hypertrophische Tonsillen.

18. XI. Hämoglobin 89, Erythrocyten 3 960 000, Leukocyten 12 222, Temperatur 38—40°, Puls 120—140. Plättchen 253 400, normal.

22. XI. Plättchen 324 720, mehrere stark granulierte und basophile Formen, einzelne größere, ferner langausgezogene Plättchen.

24. XI. Schmerzen in beiden Handgeleken. Plättchen 261 360, klein mittel- bis groß, zum Teil basophil und stark granuliert.

Lytische Entfieberung bis 26. XI.

28. XI. Beginnende Schuppung. Plättchen 522 720, sämtlich normal, keine Basophilie.

Während des Fiebers ist die Zahl der Plättchen nicht vermindert, und nach Entfieberung tritt eine Vermehrung ein. Eine Tendenz der Plättchenzunahme nach Fieberabfall ist also auch hier erkennbar; auch *Türk* und *van Emden* sahen wie wir Plättchenzunahme während der Abschuppung, aber eine Thrombopenie während des Fiebers wird vermißt.

Das ist um so auffallender, da *Bernhard* bei Scharlach in der gleichen Weise wie bei Typhus eine gesteigerte Plättchenphagocytose in der Milz feststellte und man somit im peripheren Blute eine ähnliche Thrombopenie wie beim Typhus erwarten sollte. Daß aber während des Fiebers trotz anscheinend nicht verminderter Plättchenzahlen (178 944 bis 324 720) Beeinflussungen der Funktion des Plättchenapparates im Sinne einer vermehrten Produktion — wohl bei gleichzeitig gesteigerter Thrombocytolyse — vorliegen, beweist das gleichzeitige Erscheinen mehr oder weniger zahlreicher basophiler Plättchen und sogar vereinzelter basophiler Riesenplättchen.



An dieser Tatsache wird man nicht ohne weiteres vorübergehen können: Wenn trotz gesteigerter Thrombocytolyse bei Scharlach die Plättchenzahl im Fieber nicht vermindert ist infolge der auch an der Basophilie der Plättchen erbennbaren Regeneration, so müßte man *beim Typhus* zum Zustandekommen der exzessiven Thrombopenien noch einen *hinzutretenden lähmenden Einfluß auf die Knochenmarkstätigkeit annehmen*, wie ihn *Frank* in seiner Hypothese über die Pathogenese des Typhus darstellt. Dieser von *Frank* als Hemmung von seiten des hyperplastischen lymphatischen Apparates gedachte Einfluß verhindert eine rechtzeitige Regeneration und ermöglicht dadurch eine Thrombopenie höheren Grades. In diesem Sinne spricht dann auch der Umstand, daß ja während des Abfalls der Plättchenkurve beim Typhus die Zahl der auftretenden Regenerationsformen nur eine relativ sehr geringe ist, häufig sind es nur ganz vereinzelt unter sonst nur normalen Plättchen verstreute größere basophile Formen. Wäre die Thrombopenie nur das Ergebnis einer höchstgradigen Erschöpfung des thrombopoetischen Apparates infolge einer alle Reservekräfte erschöpfenden gesteigerten regenerativen Tätigkeit, so müßte die Plättchenabnahme stets vom Auftreten massenhafter unreifer Formen begleitet sein.

Wenn wir also nach diesen Überlegungen unsere *Anschauungen über die Typhusthrombopenie* nochmals revidieren, so kommen wir zu dem Schluß, daß an ihrem Entstehen *außer der gesteigerten Thrombocytolyse* auch die rechtzeitige Regeneration *hemmenden Einflüsse mit beteiligt sind*. Damit träte der von *Kaznelson* verantwortlich gemachte Faktor der Thrombocytolyse ebenso wie der von *Frank* angenommene Faktor der Knochenmarkshemmung in Wirkung.

Weiterhin wurden von akuten Krankheiten besonders ins Auge fallende pathologische Plättchen noch bei *Gelenkrheumatismus* gefunden. Schon *Türk* sah beim akuten Gelenkrheumatismus regelmäßig eine starke Plättchenvermehrung. In unseren beiden Fällen betrugen die Plättchenzahlen während geringer Temperatursteigerungen 625 480 und 319 500. Im ersten Falle erschienen auch Riesenplättchen, im zweiten nur meist kleinere basophile Plättchen, jedoch in der Mehrzahl nicht als runde Scheiben, sondern als mehr längliche, verzerrte, deformierte Plättchen von sehr wechselnder Größe: *Poikilocytose* und *Anisocytose* der Plättchen.

Im ersten Fall von Malaria konnte zwar das Verhalten nicht eingehender verfolgt werden, doch fanden sich in den Ausstrichen einige Male sehr stark basophile Riesenblutplättchen. Schon *Pizzini* hat Riesenplättchen bei diesen Erkrankungen gesehen; *Schilling* berichtet gleichfalls von enorm großen Plättchengebilden. *Degkwitz* konstatierte 24—30 Stunden vor dem Fieberanfall Absinken der Plättchenzahl.



Er will aus der Abnahme der Plättchen nach Milzbestrahlung mit Quarzlicht einen Schluß auf larvierte Malaria ziehen.

Zur Beurteilung des Verhaltens der Plättchen bei *Tuberkulose* liegen 24 Untersuchungen bei Lungentuberkulose vor.

In einem *leichten* Fall mit initialer Hämoptoe fanden sich deutlich Symptome einer Knochenmarksreizung, an einer Linksverschiebung des weißen Blutbildes sowie an den Blutplättchen erkennbar.

Fall XIII. Hämoglobin 100, Erythrocyten 4 640 000, Leukocyten 5333, Färbeindex 1,0. Myelocyten und Metamylocyten 5%, neutrophile Leukocyten 66%, Lymphocyten 22,4%, große Mononucleäre 3,6%, Eosinophile 1%. Plättchen 343 360, kleine bis mittelgroße stärker granulierte und basophile Plättchen.

Von 11 Fällen *mittelschwerer Tuberkulose* mit meist ausgedehnteren Prozessen, von jedoch gutartigem Verlauf, wiesen acht Patienten Plättchenzahlen um 300 000 oder darunter auf, 3 Fälle hatten nahe an 400 000 Plättchen. Meist waren gleichzeitig vereinzelte kleine basophile Formen zu finden. Nur ein Patient zeigte auffallend große basophile Plättchen. Der übrige Blutbefund bei diesem:

(Fall XIV.) Hämoglobin 86, Erythr. 5 468 000, Leukoc. 4077. Färbeindex 0,8. Plättchen: 231 252.

Unsere 12 Fälle *schwerer, hochfieberhafter Lungentubertuberkulose* mit fortschreitenden Prozessen zeigten in der Mehrzahl (7 Fälle) ausgesprochene Plättchenvermehrung von annähernd 400 000 bis 752 000, zweimal fanden sich nur um 300 000 Plättchen, dreimal dagegen nur 67 900 bis 190 000 Plättchen.

Drei dieser Fälle starben bald nach der Untersuchung.

Fall XV. 7. II. 1920. Hämoglobin 100, Erythrocyten 6 168 000, Leukocyten 9266, Färbeindex 0,82. Myelocyten 4%, Metamyelocyten 22%, Neutrophile 55,3%, Lymphocyten 17%, gr. Mononucleäre 0,7%. Mastzellen 1%. Plättchen 154 200, größtenteils basophil, mittelgroße bis große Formen. Abends Exitus.

Fall XVI. 28. XI. 1919. Hämoglobin 85, Erythrocyten 4 304 000, Leukocyten 10 411. Myelocyten 4%, Metamylocyten 14,5%, Neutrophile 46,5%, Lymphocyten 22,5%, große Mononucleäre 11%, Eosinophile 1,5%. Plättchen 365 840, viel stark granulierte Plättchen. Exitus 1. XII. 1919.

Fall XVII. 11. XI. 1919. Hämoglobin 75, Erythrocyten 3 520 000, Leukocyten 13 789, Metamylocyten 27%, Neutrophile 53%, Lymphocyten 12,5%, große Mononucleäre 7,5%.

Starke Polychromatophilie, Anisocytose der Erythrocyten, Normoblasten.

Plättchen 397 760. Neben normalen mittlere und große basophile Plättchen. Vereinzelt Knochenmarksriesenzellen im Ausstrich.

Knochenmarksausstrich (20 Minuten post exitum, 28. XI. 1919): Zahlreiche Knochenmarksriesenzellen, großenteils mit gut erhaltenem Protoplasma.

Außer Fall XV und XVII wurden basophile Riesenplättchen bei unseren schweren Tuberkulosefällen nicht gefunden; kleinere basophile Plättchen ließen sich in den meisten Fällen feststellen.



Eine Beeinflussung des Plättchenapparates durch die Erkrankung steht außer Frage, und zwar in den schwereren Fällen meist im Sinne einer Vermehrung der Blutplättchen, wie sie schon in früheren Jahren von Autoren berichtet wird (*Afanassiew*, *Rieß*, *Halla*, *Determann*, *van Emden*, *Helber*).

Und der Befund meist kleinerer basophiler Formen paßt zu der auch nach dem klinischen Verlaufe berechtigten Annahme eines anhaltenden (chronischen), mäßigen Reizzustandes des Knochenmarks.

Einige Fälle von Tuberkulose anderer Organe, u. a. dreier tuberkulöser Meningitiden, unterschieden sich nicht wesentlich.

Fall XVIII. Peritonealtuberkulose, 50 Jahre alt, seit etwa 14 Tagen unter akuten Erscheinungen erkrankt, starker Ascites.

12. VI. Hämoglobin 91, Erythrocyten 4 288 000, Leukocyten 7844, Index 1,0. Neutrophile 76%, Lymphocyten 14%, große Mononucleäre 0%, Eosinophile 10%.

Plättchen 240 128, vereinzelt kleine basophile Plättchen.

Fall XIX. Tuberkulöse Meningitis, 23 Jahre, 5 Stunden ante exitum: Lumbalpunktat 2352 Zellen, meist Lymphocyten, Nonne-Apelt +++, Eiweiß (*Nißl*) 35 Strich.

Plättchen 472 000, dichter und stärker granuliert als normal, sonst o. B.

Wenn also im allgemeinen bei Tuberkulose Plättchenvermehrung die Regel ist, so sahen wir schon unter unseren 12 Fällen von schwerer Lungentuberkulose 3 Kranke mit verminderten Plättchenzahlen. Eine niedrige Plättchenzahl wies auch ein Fall von Paraplegie beider Beine durch eine tuberkulöse Spondylitis auf (145 992 Plättchen, keine pathologischen Formen).

Bei einer Frau mit dem Blutbefund einer perniziösen Anämie (Hämoglobin 40, Erythr. 1 648 000, Leukoc. 977, Index 1,25; Neutrophile 13%, Lymphocyten 86%, gr. Mononucleäre 1%) mit wochenlang anhaltenden Temperaturen (38,5—40°), wurde bei der Autopsie eine Mesenterialdrüsentuberkulose festgestellt. Die Plättchenzahl war hier eine ganz abnorm niedrige (9800 Plättchen), wie sie der perniziösen Anämie zukommt (s. u.). Wie bei dem ungewöhnlichen Grad der Thrombopenie erklärlich, traten nach geringen Einstichen in die Haut deutliche subcutane Hämorrhagien ein, die Blutungszeit war stark verlängert. Die vorhandenen Plättchen zeigten durchweg normale Größe und Beschaffenheit. Daß in diesem Fall der mit hohem Fieber verbundene tuberkulöse Prozeß keine Steigerung der Plättchenzahlen mehr herbeizuführen vermocht hatte, ist in Anbetracht des bei dem Blutbefunde anzunehmenden Knochenmarkszustandes begreiflich.

In den fünf von uns beobachteten Fällen von *Leukämie* (4 myeloische, 1 lymphatischer), die z. T. recht lange von uns behandelt wurden, zeigten die Blutplättchen durchaus kein ganz einheitliches Verhalten.

Fall XX. Herr L., 31 Jahre, 10. III.—15. V. 1919 aufgenommen. 1915 durch Granatsplitter rechtes Bein verloren. Die ersten Beschwerden im Leib bei Lazarettaufenthalt nach der Amputation bemerkt. Seitdem stärker werdendes Druckgefühl in der Milzgegend, Atemnot.

Hämoglobin (*Sahli*) 70, Erythrocyten 3 644 000, Leukocyten 360 444, Myeloblasten 0,7%, Promyelocyten 1,5%, Myelocyten 28%. Metamyelocyten 24,2%, Polymorphkernige 41,3%, Eosinophile 0,3%, Mastzellen 3%.

Plättchen 183 300, Anisocytose, viele kleine, zum Teil fast ungranulierte, ferner mittlere und große basophile, zum Teil normale oder etwas stärker granulierte Plättchen.

Fall XXI. Herr K., 20 Jahre alt, 4. X.—15. XI. 1919 aufgenommen. Seit 8 Wochen Abmagerung, Mattigkeit; seit 3 Wochen Nasenbluten, Zunahme des Leibesumfanges.

Hämoglobin 48, Erythrocyten 2 046 000, Leukocyten 196 900; Myeloblasten 0,3%, Promyelocyten 1,6%, Myelocyten 36,5%, Metamyelocyten 30,6%, Neutrophile 27,4%, Lymphocyten 3,6%, Eosinophile —, Mastzellen 0,6%, zahlreiche Normoblasten, Anisocytose und Polychromatophilie der Erythrocyten.

Plättchen 208 500, vereinzelt mittlere bis große basophile Plättchen, sonst meist normale, zum Teil fast ungranulierte, ferner mittlere bis sehr kleine Formen. Außerdem mittlere und große ungranulierte, blaßgrau-violette Scheiben. Schließlich abgerissene Protoplasmakugeln von Myelocyten.

Fall XXII. Herr Kr., 45 Jahre, 3. VII.—7. VIII. 1920 aufgenommen. Milzschwellung 1917 zuerst beobachtet. Juli 1918 in Galizien Malaria. Stärkere Beschwerden seit 1/4 Jahr. Von Malaria nichts mehr nachweisbar (Adrenalinprovokation!).

Hämoglobin 53, Erythrocyten 2 576 000, Anisocytose, Polychromatophilie, einzelne Normoblasten, Leukocyten 100 444. Färbeindex 1,0. Myeloblasten 32%, Promyelocyten 4,4%, Myelocyten 15%, Metamyelocyten 7%. Polymorphkernige 27,6%, Lymphocyten 1%, Eosinophile 0,3%, Mastzellen 12,7%.

Plättchen 234 000, meist normal, vereinzelte große blasse Formen, vereinzelte kleine basophile. Wenig Protoplasmabruchstücke von Markzellen.

Fall XXIII. Herr N., 17 Jahre, 28. X. 1919 bis 8. X. 1920. Schon seit 1917 in Beobachtung. Hämoglobin 63, Erythrocyten 3 632 000, Leukocyten 120 444, Färbeindex 0,9. Myeloblasten 2%, Promyelocyten 2%, Myelocyten 18,4%. Metamyelocyten 20%, Neutrophile 52%, Lymphocyten 1,6%, Eosinophile 0,3%, Mastzellen 3,7%.

Plättchen 1 329 312, meist normal, mittelgroß, mäßig viel kleine bis mittelgroße basophile.

Derselbe Mai 1922: Plättchen 70 000 bei gleicher Leukocytenzahl, aber sekundärer Myeloblastenleukämie: Myeloblasten 60%, Myelocyten 25%.

Fall XXIV. Herr P., 46 Jahre, lymphatische Leukämie. Im Anschluß an Gastroenteritis 1920 wurde im August Milzschwellung bemerkt.

Hämoglobin 90, Erythrocyten 4 036 000, Leukocyten 114 666. Neutrophile 13%, Lymphocyten, große 9%, kleine 76,5%, myeloblastenartige große Zellen 1,5%, sehr zahlreiche Kernschatten. Oxydasereaktion negativ.

Plättchen 56 504, meist normal, einzelne größere, wenig granulierte, wenig kleine bis mittelgroße basophile Plättchen.

Die meisten Autoren sprechen von einer teilweise enormen Plättchenvermehrung bei myeloischer Leukämie, *Aubertin*, *Rosin* und *Biebergeil*, *Wright*, *Naegeli*, *Maixner* und *Decastello*, wobei die letzteren



auf das Zusammengehen von Leukocyten- und Plättchenvermehrung hinweisen. *Degkwitz* fand in einem von drei Fällen 514 400, in zweien bis 345 000. Bei lymphatischer Leukämie soll nach *Wright* eine Plättchenverminderung die Regel sein. Letzteres trifft für unseren Fall auch zu; morphologisch weisen die Plättchenformen außer den wenigen basophilen Plättchen geringer Größe nichts Besonderes auf.

Die Plättchenzahlen unserer myeloischen Leukämien bewegten sich in drei Fällen in normalen Grenzen; beim vierten waren sie besonders hoch, und gerade dieser hatte schon mehrere therapeutische Röntgenbestrahlungen hinter sich. Das ist um so auffälliger, da *Katsch* sowie *Bauer* durch Röntgenstrahlen Plättchenabnahme erzielten.

Nun zur Morphologie. Wie oben erwähnt, hatten ja gerade bei den Myelosen *Naegeli*, *Oelhafen* und vor ihnen schon 1901 *Schwarz* Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blute gesehen, und ersterer beobachtete gerade hier die verschiedenartig granulierten Protoplasmakugeln, oder umgekehrt traf er im Blute, das solche Protoplasmakugeln enthielt, auch stets nach einigem Suchen Riesenzellen.

Danach müßte man erwarten, die oben gekennzeichneten basophilen Plättchen verschiedener Größen hier in besonderer Fülle anzutreffen. Wäre es doch nur natürlich, wenn an dem lebhaften Proliferationszustand des Knochenmarks alle seine Bestandteile, also auch die Megakaryocyten, ihren Anteil nähmen. Das ist durchaus nicht der Fall.

Fassen wir die Veränderungen nochmals zusammen. In jedem Präparat myeloischer Leukämie fanden wir eine Anzahl *basophiler* Plättchen, teils normaler, teils übernormaler Größe, doch war ihre Zahl im Vergleich zu „Plättchenkrisen“ bei anderen Erkrankungen, Infektionskrankheiten, Regenerationen bei der Purpura haemorrhagica, als sehr gering zu bezeichnen. Nicht mit ihnen zu verwechseln sind runde, meist graublau gefärbte Gebilde, die wohl zweifellos *abgerissene Protoplasmateile von Markzellen* (Myeloblasten oder Myeolocyten) darstellen. Sie sind nicht unter der Rubrik „Blutplättchen“ zu führen, müssen aber zum Schutze vor Irrtümern hier mit erwähnt werden. Sie sind naturgemäß bei den myeloischen Leukämien fast ausschließlich zu finden, wohl kaum bei anderen Erkrankungen.

Die weitaus an Zahl vorherrschenden „*reifen*“ Plättchen unterscheiden sich auffällig durch die Menge und Lokalisation der Granula. *Häufig* sind die gleichmäßig diffus granulierten Plättchen. Manche große oder auch ganz kleine als „blaß“ bezeichnete Formen haben nur ganz wenige, weitläufig im Protoplasma verteilte Granula. Schließlich lassen bisweilen bei einzelnen Plättchen die Granula eine kreisrunde Stelle im Protoplasma frei, es sind das wohl die sogenannten „Vakuolen“ von *Achard* und *Aynaud*.

In sehr wechselnden Mengen endlich fanden sich ganz matt gleich-



mäßig graurötlich gefärbte Scheiben, die offenbar den von *Glanzmann* geschilderten, hinfälligen, durch „Granulolyse" entstandenen Formen entsprechen, Involutionsformen, die, wenn sie etwa die Größe von Erythrocyten erreichen, vielleicht gelegentlich als „Blutschatten" angesprochen worden sein mochten.

Die somit gefundenen teilweise pathologischen Plättchenformen weisen also auf eine Störung im Plättchenapparat hin. In die genaueren Verhältnisse der Plättchenveränderungen bei Leukämie kann natürlich die geringe Zahl von Untersuchungen keinen tieferen Einblick gewähren; dazu sind bei dieser sich über Jahre hinziehenden mit Remissionen einhergehenden, durch manche Behandlungsmaßnahme beeinflußbaren Erkrankung über größere Zeiträume sich erstreckende Serienuntersuchungen notwendig. Das gilt in gleicher Weise für alle Leukämieformen. Bisher haben wir ja nur kleine Ausschnitte aus einem gewiß wechselvollen Ablauf vor uns. Immerhin können wir aus der vorliegenden morphologischen Analyse schon einen Schluß ziehen. *Es unterscheidet sich nämlich die Art der pathologischen Reaktion des Plättchenapparates bei der myeloischen Leukämie ganz fundamental von der des leukopoetischen Apparates.* Hier schrankenlose Wucherung mit der bekannten Fülle *unreifer Jugendformen* im peripheren Blute, da eine nur *spärliche* Ausschwemmung unreifer Plättchen, auffallende Variationen unter den zahlreich vorhandenen *reifen* Plättchen, schließlich Gebilde, die man nach den bisherigen Kenntnissen als gealterte Involutionsformen ansehen kann.

So sei an dieser Stelle im Gegensatz zu den Bestrebungen, aus einem scheinbaren Parallelismus von Leukocyten- und Plättchenreaktion Schlüsse zu ziehen, nochmals besonders die aus diesen morphologischen Studien hervorgehende *Selbständigkeit des Plättchenapparates gegenüber anderen Blutzellsystemen* festgestellt.

Und wie im Gegensatz zu *Maixner* und *Decastello* die Untersuchungen neuerer Autoren, zuletzt von *Bauer* und *Degkwitz* in dem Sinne sprechen, so finden wir auch in der vorliegenden Arbeit allerorts bei Besprechung der Plättchenkrisen nach Typhus, Purpura, bei perniziöser Anämie usw., Belege dafür, daß die Funktion des Plättchenbildungsapparates eine in sich einheitliche und durchaus gegenüber anderen Knochenmarksmutterzellen *selbständige* ist, wenngleich seine Einheiten, seine Bestandteile, so *weitläufig im Knochenmark verstreut* gebettet sind. Unwillkürlich drängt sich, wenn wir dieses enge Durcheinandergemischtsein zweier selbständig funktionierender Zellsysteme sehen, wobei Schädigung, Reizung des einen ohne gleichsinnige Veränderungen des anderen vorkommen kann, der Vergleich mit anderen, ähnlich diffus lokalisierten, aber einheitlich funktionierenden Systemen auf, z. B. dem chromaffinen System, den sich aus den *Langerhans*schen Zellinseln oder aus den *Kupfer*schen Stern-



zellen zusammensetzenden Apparaten. Sollen einem solchen irgendwelche zu einheitlicher Tätigkeit anregende Impulse zugeführt werden, so kann dies wohl auf keine andere Weise geschehen, als daß spezifische, auf die gleich gearteten, aber getrennt gelagerten Zellen abgestimmte Stoffe den alle Zellen umspielenden Körpersäften beigemengt werden. Das führt uns zu dem Gedanken, daß gewiß auch das Blutplättchensystem durch innersekretorische Einflüsse, besser allgemein ausgedrückt, durch mehr oder weniger auf die Megakaryocyten abgestimmte Stoffe, regiert wird. Es würde dies ein Seitenstück zu der von *Naegeli* vertretenen Theorie sein, wonach auch das lymphatische und myeloische System hormonaler Regulation untersteht, die bei Infektionskrankheiten vorübergehend, bei der Leukämie irreparabel gestört sind. Welcher Art nun die das Plättchensystem beeinflussenden Stoffe sind, ob Produkte innerer Sekretion hier wirken, oder ob z. B. die bei massenhaftem Plättchenuntergang freiwerdenenden Stoffe eine vermehrte Tätigkeit elektiv der Knochenmarksriesenzellen herbeiführen, solche Fragen sind in zweiter Linie zu bearbeiten.

Eine weitere Beobachtung verdient eingehendere Betrachtung.

Fall XXV. Frau B., 43 Jahre. Mit 15 Jahren Unwohlsein begonnen, anfangs unregelmäßig, später regelmäßig ohne Beschwerden. Sie war von jeher matt und „bleichsüchtig". Mit 29 Jahren Rheumatismus in Genick, Schulter, beiden Armen, Fingern, Knien und Füßen. Seitdem dauernd Gelenkbeschwerden. 1915 wegen Plattfüßen chirurgisch behandelt. Ab Mitte August 1917 Durchfall, Gewichtsabnahme trotz ärztlicher Behandlung. Vom 17. XI.—2. XII. 1917 in der Inneren Klinik. Damaliger Befund: Kleine Frau in reduziertem Ernährungszustand. Haare blond. Thorax schmal, infantil: Bauchdecken sehrschlaff. Finger verkrümmt, versteift, an Gelenken und Handrücken kleine Tophie. An den Knien in der Haut eingelagerte Knötchen. *Wassermann*sche Reaktion negativ. Täglich 8—10 Stuhlgänge, keine Temperatur. Mageninhaltsuntersuchung: *Achylie*. Nach Salzsäure Bolusmedikation baldiges Aufhören der Durchfälle.

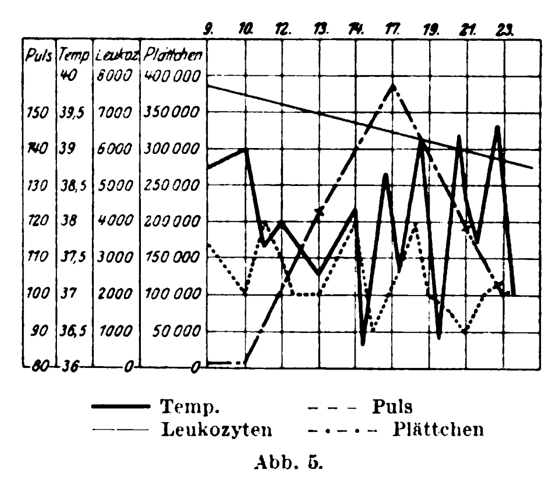


Abb. 5.

Seit 1918 ambulante Behandlung in der Hautklinik, anfangs spezifisch wegen Lues (WaR. positiv), dann wegen *Sklerodermie* mit Fibrolysininjektionen. Nach der letzten Injektion suchte Pat. am 5. IV. 1920 die Chirurgische Klinik auf wegen heftiger Nasenblutungen. Vor einigen Tagen Auftreten kleiner Hämorrhagien am ganzen Körper, besonders an den unteren Extremitäten. Da durch Tamponade der Nasenöffnungen keine Besserung des Nasenblutens eintrat, am 6. IV. 1920 Milzbestrahlung mit $^1/_2$ Erythemdosis (*Stephan*), Koagulentampon. Den 7. IV. Zahnfleischblutungen, Hämorrhagien am Gaumen stärker. Trotz 10 proz. NaCl-

Lösung intravenös und 15 ccm Menschenserum intramuskulär weitere Blutung. Darauf Ausstopfung der Chonanen und Nasenlöcher mit nicht entfetteter Watte. Den 8. IV. Blutung steht. 9. IV. Aufnahme in die Innere Klinik.

Befund: Extreme Blässe, leicht gelbliche Hautfarbe. Über dem gesamten Körper und den Extremitäten stecknadelkopf- bis linsengroße Petechien, desgleichen an allen sichtbaren Schleimhäuten. Am linken Knie und rechten Oberarm je fünfmarkstückgroße Hautblutung. Milz, Leber o. B. Haut der Finger teigig-elastisch verhärtet, Finger in leichter Flexionscontractur, keine Tophie. WaR. negativ.

9. IV. Hämoglobin 64, Erythrocyten 2 384 000, Leukocyten 7866. Neutrophile 80%, Lymphocyten 19%, Mastzellen 1%. Färbeindex 1,4.

Erythrocyten: Nur geringe Poikilocytose, keine Polychromatophilie. Einzelne Megalocyten.

Plättchen 1430, klein bis mittelgroß, zum Teil basophil. *Blutungszeit* (*Duke*) 20 Minuten. Gerinnung in feuchter Kammer: Beginn nach 4, Ende nach 13 Minuten. Retraktion des Blutkuchens fast aufgehoben. Eiweißgehalt des Serums 7,416%.

10. IV. Wesentliche Besserung. Nachmittags Viscosität des Blutes (*Heß*) 3,6. Blutungszeit wenige Minuten. Gerinnung in feuchter Kammer: Beginn nach 2 Minuten 45 Sekunden, Ende nach 4 Minuten 25 Sekunden. Retraktion des Blutkuchens fehlt.

Nach Anlegung der Stauungsbinde keine neuen Petechien (*Rumpel-Leede*sches Phänomen fehlt).

Entfernung des Tampons.

Blutplättchen 16 688, klein bis mittelgroß, großenteils stark basophil, einzelne basophile Riesenplättchen, ebenso ganz kleine basophile Formen, alle Stadien und Übergänge zu finden.

12. IV. Plättchen dieselben, dazu auch ganz blasse, fast ungranulierte kleine Plättchen.

13. IV. Plättchen 216 810.

14. IV. Plättchen 462 508, meist mittelgroß, fast durchweg mehr oder weniger stark basophil, vereinzelte neutrophile Formen.

17. IV. Plättchen 390 592, mittelgroß, meist rund, basophil.

19. IV. meist mittlere und kleine basophile Plättchen.

21. IV. Plättchen 197 236, zahlreiche reife, meist sehr kleine Formen, vereinzelte größere basophile.

23. IV. Plättchen 102 400.

In der Zwischenzeit hat Pat. Bronchiopneumonie des rechten Unterlappens durchgemacht.

29. IV. Hämoglobin 88, Erythrocyten 2800000, Färbeindex 1,6. Leukocyten 3000.

Der Plättchenbefund bringt uns nichts wesentlich Neues: Eine akut einsetzende Plättchenregeneration mit ihren charakteristischen Eigenarten, wie wir sie von der Purpura, dem hämorrhagischen sowie dem unkomplizierten Typhus her kennen und bereits genau besprachen. Aber der Verlauf der Regeneration ist hier ein außerordentlich akuter, anfangs ändert sich das Bild von einem Tage zum andern, so daß gerade hier alle dargelegten Einzelheiten, alle Arten und Größen von jugendlichen Plättchen in besonders eindrucksvoller Weise in ihrem bunten Wechsel zu beobachten sind. Abgesehen davon weist jedoch der ganze Krankheitsverlauf manche interessante Züge auf.



Sucht man nach der *Ätiologie* des Symptomenbildes der Purpura, so könnte man an den Einfluß der *Fibrolysin*einspritzungen denken. Auch die *Lues* käme als Ursache für die Gefäßveränderungen in Frage. Betrachtet man den mit Bronchopneumonie einhergehenden fieberhaften Verlauf während der Beobachtungsperiode, so lenkt sich der Blick auf die Möglichkeit einer *Sepsis* oder eines *Typhus* der 3. oder 4. Woche. Hiergegen spricht, um Einzelheiten, den negativen bakteriologischen Befund, das Fehlen des Milztumors, der Diazoreaktion u. a. zu übergehen, schon der subjektiv zum Bewußtsein gekommene Beginn der Erkrankung allein mit heftigem Nasenbluten, wegen der die Chirurgische Klinik von der Patientin aufgesucht wird.

So bliebe das ganze Krankheitsbild doch recht dunkel, wenn nicht bei genauerem Zusehen eine ganze Anzahl *konstitutioneller Momente* ins Auge fielen: der *asthenische Körperbau*; Patientin war schon immer „bleichsüchtig", hatte Plattfüße, wurde wegen *Sklerodermie* behandelt, schließlich war schon vor 3 Jahren durch Mageninhaltsuntersuchung eine *Achylie* festgestellt worden. Heftige Durchfälle führten sie damals zum Arzt. Es konnte keine infektiöse Ursache gefunden werden, Salzsäure-Bulbusbehandlung brachte schnelle Besserung.

Das Ergebnis der Blutuntersuchungen fällt endlich die Entscheidung. Eine hochgradige Anämie könnte man vielleicht geneigt sein auf starke Blutverluste zurückzuführen; es liegt ja aber ein erhöhter Färbeindex von 1,4 und nach eintretender Besserung von 1,6 vor; die Megalocyten bei Poikilocytose und Polychromatophilie, schließlich das weiße Blutbild (Verminderung bzw. Fehlen der Monocyten [*Naegeli*]; die geringe Lymphocytenzahl erklärt sich aus der komplizierenden Bronchiopneumonie) zeigen eine *perniziöse Anämie* an.

Diese Diagnose klärte das ganze Bild mit einem Male: Symptomatische Purpura mit Thrombopenie auf dem Boden einer perniziösen Anämie. Ob man die Fibrolysininjektionen oder einen komplizierenden septischen Prozeß als auslösenden Faktor heranziehen will oder sich mit dem Gedanken an einen besonders gearteten Anfall der Perniciosa begnügt, kann jeder nach Gutdünken tun.

Jedenfalls beweist aber diese Beobachtung eindeutiger als alle vorhergehenden die völlige *Unspezifität des Plättchenregenerationsbildes* im peripheren Blute, das nicht nur für eine Krankheit oder Gruppe von Erkrankungen charakteristisch ist.

Wichtig für die *Beurteilung* des *Purpura*-Symptomenbildes ist nun das dabei beobachtete Fehlen der Plättchen. Doch ist beim *Sistieren* der Blutungen die *Plättchenzahl* noch *so* gering (1430) bei stark verlängerter Blutungszeit (20 Minuten), daß für diesen Fortschritt *Heilungsvorgänge an den Blutgefäßen* wahrscheinlich der Grund sind; beziehungsweise kann man umgekehrt auch hieraus wieder den Schluß ziehen,



daß vermehrte Gefäßdurchlässigkeit für die Purpurablutungen in erster Linie mit verantwortlich zu machen sind.

Die Milzbestrahlung (*Stephan*) hatte nicht die erhoffte, angeblich sonst schnell einsetzende blutstillende Wirkung, im Gegenteil waren am folgenden Tage die Blutungen am Zahnfleisch noch stärker.

Als Fortsetzung der Arbeit war der schon 1920 veröffentlichte Aufsatz: Zur Konstitutionspathologie des Blutplättchenapparates[1])', gedacht. Daselbst ist vor allem Näheres über das Verhalten des Blutplättchenapparates bei der *perniziösen Anämie* sowie der *Achylia gastrica* zu finden.

Wollen wir unsere Kenntnisse über die Blutplättchen weiter ausbauen, so muß die Untersuchung ihrer Zahl wie der Morphologie zu einem integrierenden Bestandteil jeder klinisch-wissenschaftlichen Bluluntersuchung werden. Dazu wähle man die bei größtmöglichster Exaktheit einfachsten und am wenigsten zeitraubenden Methoden, da sonst die Gewinnung eines größeren fortlaufenden Materials auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt.

Zusammenfassung.

Nach eingehender Analyse der bei Gesunden vorkommenden Blutplättchenformen werden die Ergebnisse von etwa 400 Blutplättchenuntersuchungen bei 125 Kranken besprochen. Die *Zahl* wie insbesondere die *Morphologie* der *Plättchen* fand Berücksichtigung in erster Linie in Reihenuntersuchungen im Verlaufe des *Typhus*, dann bei Grippe, Scharlach, Gelenkrheumatismus, Malaria, Tuberkulose, Leukämie.

Morphologisch wird zwischen den gelegentlich auch bei Gesunden vorkommenden *neutrophilen Riesenplättchen* und den *basophilen Riesenplättchen* unterschieden. Erstere sind bei wiederholten Untersuchungen derselben Leute immer wieder zu finden, sie fallen nur ihrer blassen Färbung wegen nicht stark ins Auge. Letztere treten meist nur zeitweise bei denselben Kranken im Blute auf. Sie sind als Folge eines Reizzustandes aufzufassen, durch den *unreife Formen* ins Blut geschwemmt werden. Als solche unreife Formen sind auch *mittlere* und *kleine* basophile Plättchen anzusehen, die bei einem mehr chronischen Reizzustand im peripheren Blute zu finden sind.

Der Reiz kann ein *exogen* herbeigeführter sein, wobei toxisch-infektiöse oder auch therapeutische (protoplasmaaktivierende?) Momente (z. B. Arsen) eine Rolle spielen, oder ein *endogener*, wohl auf endokriner Basis beruhender, z. B. kompensatorisch bedingter, bei minderwertiger Veranlagung des thrombopoetischen Apparates.

Die den *Reiz* für den thrombopoetischen Apparat *vermittelnden Stoffe* scheinen elektiv auf die Mutterzellen der Blutplättchen einzu-

[1]) Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. 6, Festschrift für *Martius*.



wirken, ohne das übrige myeloische Gewebe, in das sie voneinander getrennt eingebettet liegen, in bemerkenswerter Weise zu alterieren. Jedenfalls tritt häufig im Verlaufe der Untersuchungen eine ausgesprochene *Selbständigkeit des Plättchenapparates* bei seinen Reaktionen hervor.

Die Reaktionen selbst; insbesondere eine Teilerscheinung derselben, nämlich das Auftreten der unreifen basophilen Plättchen verschiedener Größe ist durchaus *unspezifisch* und nicht auf einzelne Erkrankungen, bei denen sie bisher beobachtet und beschrieben wurden, beschränkt. *Reizung* wie *Lähmung* des thrombopoetischen Apparates, in besonders im Verlaufe akuter Krankheiten wechselnden Kombinationen, bestimmen das jeweilige Plättchenbild in einer für manche Erkrankungen mehr oder weniger charakteristischen Weise.

Bei der Beobachtung des *Ablaufs der Reaktionen* (Plättchenzahl, morphologische Veränderungen) in Reihenuntersuchungen ist das Auftreten *basophiler Plättchen* sowie der fortschreitende schubweise Ersatz derselben durch *reife Plättchen* mit allen Übergängen zwischen beiden ein Beweis für die Zusammengehörigkeit beider Gebilde, *gegen* die Behauptung *Schillings*, der die *echten* nach ihm aus Kernresten stammenden *Plättchen von den abgerissenen Pseudopodien der Knochenmarksriesenzellen* als gänzlich davon verschiedenartige Formbestandteile unterscheiden will.

Am klarsten treten diese Reaktionen im Verlaufe ausgesprochener *Typhus*fälle hervor, noch besser bei den allerdings nicht so häufigen Fällen *echter Purpura haemorrhagica Werlhofii* (essentielle Thrombopenie *Frank*) sowie bei der sekundären thrombopenischen Purpura bei *hämorrhagischem Typhus* und im *hämorrhagischen Stadium* der *perniziösen Anämie*; schließlich über weitere Zeiträume ausgedehnt bei den Remissionen der unkomplizierten *perniziösen Anämie*.

Für die basophilen Plättchen verschiedenster Größe wird der Name „*Thromboblasten*“ (unreife Thrombocyten) zur Diskussion gestellt.

Erklärungen der Abbildungen.

Jede Abbildung enthält eine Kombination von Plättchenbildern aus je *einem* Ausstrichpräparat.

Abb. 6 und 7. *Perniziöse Anämie.* Siehe Zeitschr. f. angew. Anat. und Konstitutionslehre 6.

„ 6. D. 25. V. 1919.
- a) normale Plättchen (Thrombocyten).
- b) normales Mikroplättchen.
- c) kleine basophile längliche Plättchen (Würstchenformen, Thromboblasten).
- d) Involutionsform mit graurötlichem Farbton und beginnender Granulolyse (*Glanzmann*).



Abb. 7. D. 3. VII. 1919.
a) normale Plättchen (Thrombocyten).
b) normales Mikroplättchen.
c) normales Plättchen mit „Pyknose", Granula sind zusammengeballt.
d) schwach basophiles längliches Plättchen.
e) schwach basophiles Riesenplättchen.
f) basophile Plättchen normaler Größe (Thromboblasten).
g) ein basophiles großes, ein basophiles Riesenplättchen (Makrothromboblasten).
h) leicht polychromatophiler Erythrocyt mit basophiler Tüpfelung.
Abb. e und g waren in einem Gesichtsfeld.

„ 8. *Myeloische Leukämie* (Fall XXI, S. 204).
a) normale Plättchen.
b) mittelgroßes.
c) kleines.
d) großes normales Plättchen mit besonders wenig Granulis.
e) normales Plättchen mit „Lücke", Granula haben kreisrunde Stelle frei gelassen („Vakuole"?).
f) schwach basophiles großes Plättchen.
g) basophiles Riesenplättchen (Makrothromboblast).
h) granulafreie, graurötliche Plättchen, Involutionsformen, die, wenn entsprechend groß, zur Deutung als „Erythrocytenschatten" verleiten könnten.
i) plättchenähnliches Gebilde, das vom Cytoplasma eines Myeloblasten (k) stammen dürfte (s. S. 205).
l) basophil getüpfelter Erythrocyt.

Abb. 9—11. Perniziöse Anämie mit hämorrhagischem Stadium (Fall XXV, S. 207). Verlauf einer Plättchenregeneration.

„ 9. D. 9. IV. 1920. a und b kleines und mittelgroßes basophiles Plättchen, wie sie nur ganz verstreut im Ausstrich liegen. Plättchenzahl 1430.

„ 10. D. 10. IV. 1920. Ein normales Plättchen (a), sonst nur basophile Plättchen (Thromboblasten) verschiedenster Größe und Form (Anisocytose). Plättchenzahl 16 688.

„ 11. D. 14. IV. 1920. Vereinzelte normale Plättchen (a), sonst meist schwach (b) bis stark (c) basophile Plättchen verschiedenster Form und Größe (Anisocytose). Plättchenzahl 462 508.

Bei den ganz *akuten Regeneratiousvorgängen* sind die bizarren und Würstchenformen besonders zahlreich gegenüber der langsamen Regeneration (Abb. 6 und 7).

„ 12. Reifes Riesenplättchen bei gesundem Studenten (S. 185).

„ 13. *Typhus* (Fall IV, S. 192).

D. 27. X. 1920. Normale (a), schwach basophile (b), stärker basophile Plättchen (c). Die drei basophilen Riesenplättchen lagen zu dieser Gruppe vereinigt in einem Gesichtsfeld.

Abb. 14—17. Typhus, nicht durch Hämorrhagien kompliziert (Fall I, S. 189).

„ 14. D. 12. XI. 1919. Neben normalen Formen (a) einzelne basophile (b).

„ 15. D. 17. XI. 19. Zahlreichere basophile, ein basophiles Riesenplättchen (Makrothromboblast). Plättchenzahl 166 500.

„ 16. D. 27. XI. 1919. Die bei geringster Plättchenzahl (426) beobachteten schwach basophilen Plättchen.

„ 17. D. 2. XII. 1919. Normal gestaltete oder deformierte reife Plättchen, einzelne basophile große und Riesenplättchen.



Abb. 18. Kleine Knochenmarksriesenzelle mit Kern und Protoplasma, Fall XVII, S. 202.

„ 19. Isolierter Kern einer Knochenmarksriesenzelle, Fall IV, S. 192.

Abb. 9—19 konnten der hohen Kosten wegen nicht reproduziert werden.

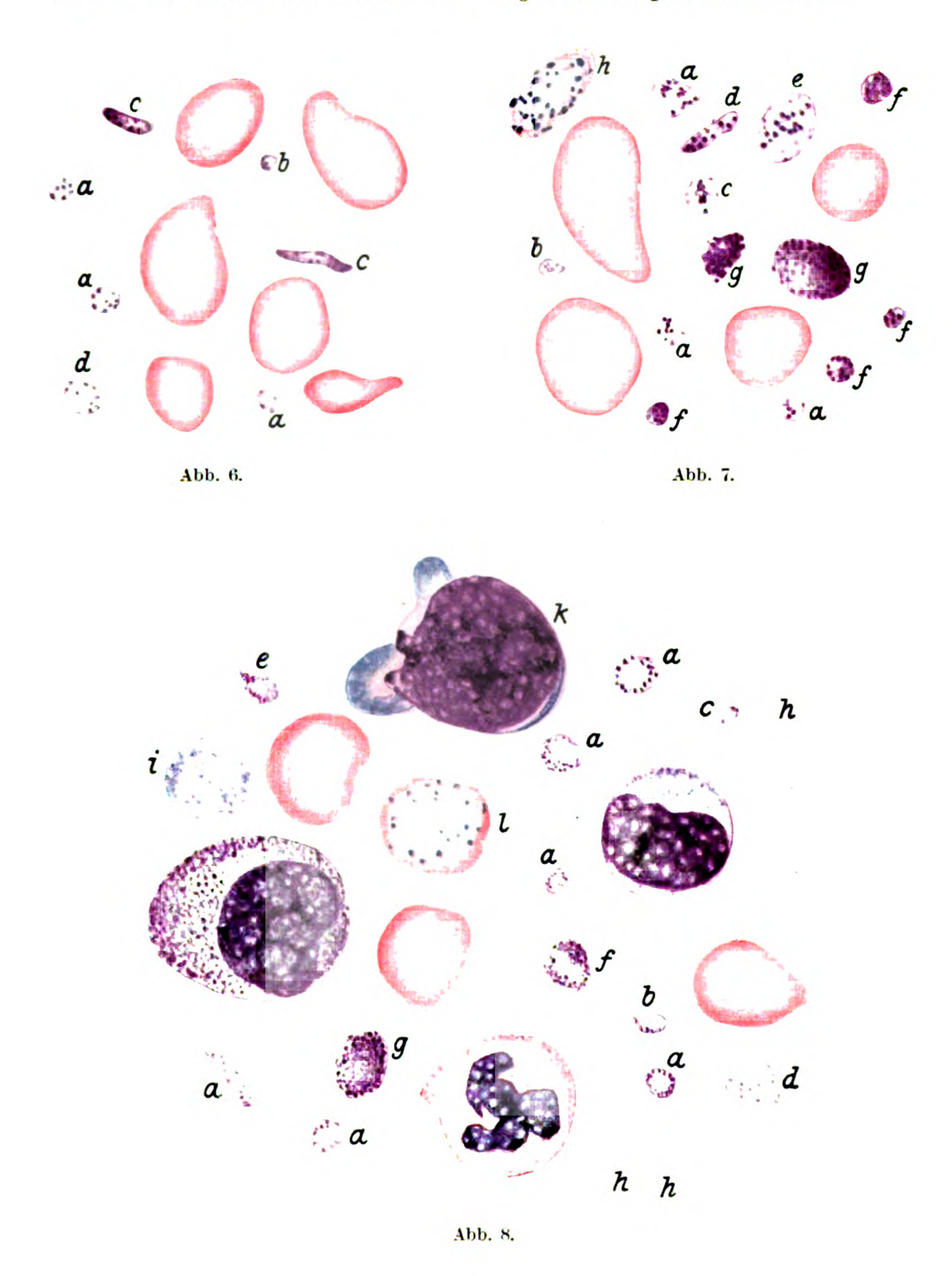


Abb. 6. Abb. 7.

Abb. 8.

Literatur.

[1]) *Achard* und *Aynaud,* Le globulin. Semaine médicale, 14. IV. 1909. — [2]) *Afanassiew,* Über den dritten Formbestandteil des Blutes in normalem und pathologischem Zustande und über die Beziehung desselben zur Regeneration des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **35,** 217. 1884. — [3]) *Argutinsky,* Zur Kenntnis der Blutplasmas. Anatomischer Anzeiger **19,** 21, S. 552. — [4]) *Arnold,* Zur Morphologie und Biologie der roten Blutkörper. Virchows Archiv **145,** 1. 1896. — [5]) *Aschoff,* Thrombose und Embolie. Vers. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte, 83. Vers. Karlsruhe 1911, **1,** 344. — [6]) *Aschoff,* Knochenmarksriesenzellembolien in Lungencapillaren, Megakaryocyten im Knochenmark bei Infektionskrankheiten. Virchows Archiv **134.** 1893. — [7]) *Aubertin,* Compt. rend. d. Biol. **1,** 39. 1905. Zit. n. *Maixner* und *Decastello.* — [8]) *Bauer, J.,* Beitrag zur klinischen Konstitutionspathologie. VI. Die Blutplättchen. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **5,** Heft 1 und 2. 1919. — [9]) *Benecke, R.,* Die Blutplättchen. Aus Krehl-Marchand, Handb. d. allgem. Pathol. **2,** 2. Abtl. 1913. — [10]) *Bernhard,* Über Blutplättchenbefunde in inneren Organen. Zieglers Beitr. **55,** 35. 1913. — [11]) *Bizzozero,* Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Archiv **90,** 261. — [12]) *Brown,* The histogenesis of blood platelets. Z. of exp. med. **18.** 1913. Zit. n. Kaznelson. — [13]) *Brieger, Ernst,* Zur Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 1053. — [14]) *Bunting, C. H.,* Blood platelets and megalocaryocyte reactions in the rabbit. Z. of exper. med. **11.** 1909. — [15]) *Bunting, C. H.,* Blood platelets and megalocaryocytes in Hopkins disease. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1911. Zit. n. Kaznelson. — [16]) *Cesaris-Demel,* Beobachtungen über das Blut. II. Einiges über die Blutplättchen. Verh. d. ital. path. Ges. 1905. Lo sperimentale **59.** 1905. Ref. Fol. haematol. **3,** 362. 1906. — [17]) *Deetjen,* Untersuchungen über die Blutplättchen. Virchows Archiv **164,** Heft 2, S. 239. 1901. Zeitschr. f. phys. Chemie **63.** Handb. d. biochem Arb. Abderhalden **6.** — [18]) *Degkwitz, Rudolf,* Studien über Blutplättchen. Fol. Haematolog. **25.** 1920. Arch., Heft 3. — [19]) *Dekhuyzen,* Über die Thrombocyten. Anatomischer Anzeiger **19,** 21, S. 529. 1901. — [20]) *Denys. J.,* Blutbefunde und Kulturversuche in einem Falle von Purpura häm. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4,** 174. 1893. — [21]) *Determann,* Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **61.** 1898. — [22]) *Döllken* (Vaccineurin), Neurol. Zentralbl. 1919, Nr. 11, S. 356. — [23]) *Döllken,* Wirkung von parenteraler Eiweißzufuhr, Milch usw. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 10, S. 226. — [24]) *Donné,* Cours de Microscopie. Paris 1884. Zit n. Glanzmann. — [25]) *Downey, Hal,* The origin of blood platelet. Fol. haematol. **15,** Arch. 1913. — [26]) *Duke, W. W.,* Veränderungen der Blutplättchenzahl, Ursachen und klinische Bedeutung. Journ. of the Americ. med. assoc. 1915, Vol. LXV, Nr. 19, S. 1600. Ref. Fol. haem. **18.** 1918. — [27]) *Eberth* und *Schimmelbusch,* Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. Virchows Archiv **103,** 39. 1886 **105** und **108.** — [28]) *van Emden,* Fortschr. d. Med. (1897) **16,** 241 und 281. Zit. n. Helber. — [29]) *Foa* und *Carbone,* Beitrag zur Histologie und Physiophthologie der Milz der Säugetiere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5,** 229. 1889. — [30]) *Fonio,* Neue Blutplättchenzählmethode. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **117,** 176. — [31]) *Fonio,* Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1915, S. 48 und 1918, S. 39. — [32]) *Fonio,* und *Schlesinger,* Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, S. 20. — [33]) *Forschbach,* Chromatvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 16. — [34]) *Frank,* Essentielle Thrombopenie. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 18 und 19. — [35]) *Frank,* Aleukia haemorrhagica. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37 und 41. Aleukia splenica 1916, Nr. 21. — [36]) *Frank,* Über die Pathogenese des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 35. — [37]) *Freund, Hermann,* Studien über das Fieber durch Blutzerfall und Bluttransfusion. Habilitationsschrift, Heidelberg 1916. — [37a]) *Freund, Hermann,* Über die pharmakologische Wirkung

des defibrinierten Blutes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **86**, Heft 5 und 6. 1920. — [38]) *Fano, M. G.*, Peptoninjektion. Zit. n. Achard und Aynaud. — [39]) *Giemsa*, Über die Färbung von Feuchtpräparaten mit meiner Azureosinmethode. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40, S. 1751. — [40]) *Giemsa*, Färbung von Feuchtschnitten. Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 12. — [41]) *Giemsa*, Zur Färbung von Feuchtpräparaten und Schnitten mit der Azureosinmethode. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Orig., **54**, 489. 1910. — [42]) *Glanzmann*, Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jahrb. f. Kinderheilk. **88**, 1 und 113. — [43]) *Goldhorn*, Proc. of the New York pathol. soc. 1903, Jan. Zit. n. Beneke. — [44]) *Gram, H. C.*, On the platelet count and bleeding time in diseases of the blood. (Med. Klinik Kopenhagen.) Arch. of intern. med. **25**, Nr. 3, S. 325—332. — [45]) *Gruber* und *Futaki*, Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6, S. 249. — [46]) *Halla*, Zeitschr. f. Heilk. 1883 nach Helber. — [47]) *Hauser*, Ein Beitrag zu der Lehre von der pathologischen Fibringerinnung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **50**, 363. 1892. — [48]) *Hauser*, Über die Bedeutung der sogenannten Gerinnungszentren bei Gerinnung entzündlicher Exsudate und des Blutes. Virchows Archiv **154**. 1898. — [49]) *Hauser*, Kurze Bemerkungen zu Arnolds Artikel über die sogenannten Gerinnungszentren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **10**, 937. 1899. — [50]) *Hayem*, Leçons sur les maladies du sang. Masson, Paris 1900, nach Bauer. — [51]) *Helber*, Über Plättchenzählung und Plättchenzahl bei gesunden und kranken Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**. 1904. — [52]) *Herz, H.*, Über hämorrhagische Diathese, Purpura symptomatica und Skorbut beim Typhus abdominalis, Paratyphus A und B. Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 22. — [52¹]) *Herzog* und *Roscher*, Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie. Virchows Archiv **233**, 347ff. 1921. — [53]) *Hirschfeld*, Über die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Archiv **166**. 1901. — [54]) *Hirschfeld*, Bemerkungen zu der Arbeit von Preisich und Heim über die Abstammung der Blutplättchen. Virchows Archiv **178**, 510. 1904. — [55]) *Katsch*, Purpura mit und ohne Thrombopenie. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 33, S. 897. — [56]) *Kaznelson*, Thrombolytische Purpura. Zeitschr. f. klin. Med. **87**, Heft 1 und 2. — [57]) *Kaznelson*, Beitrag zu Wrights Theorie der Blutplättchenentstehung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**, 72. 1917. — [58]) *Kaznelson*, Zur Pathogenese des hämorrhagischen Typhus. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 5, S. 114. — [59]) *Keibel*, Diskussion zu Schridde (Nr. 116, n. Kaznelson). — [60]) *Klinger*, Zur Behandlung der Purpura und Hämophilie. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1585. — [61]) *Klinger*, Studien über Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. **85**, 335. 1918. — [62]) *Klinger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 127. 1919. — [63]) *Kopsch*, Die Thrombocyten des Menschenblutes und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung. Anatomischer Anzeiger **19**, Heft 21, S. 541. — [64]) *Landé, Lotte*, Beiträge zur Hämatologie und Therapie der Frühgeburtsanämie. Zeitschr. f. Kinderheilk. **22**, 295. 1919. — [65]) *Laptschinsky*, Zeitschr. f. med. Wissensch. 1874, S. 657. Zit. n. Helber. — [66]) *Levaditi, W. C.*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **3**. 1901. — [67]) *Lichtwitz*, Kohlebehandlung bei perniziöser Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, S. 43. — [68]) *Loeber*, Zur Physiologie der Blutplättchen. Arch. f. Physiol. 1911, Nr. 140, S. 281. — [69]) *Loewit*, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1895 (1897). **2**. — [70]) *Lostorfer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1872, S. 115, n. Bizzozero. — [71]) *Maixner* und *Decastello*, Klinische Untersuchungen über das gegenseitige Verhältnis der Leukocyten- und Blutplättchenzahlen. Med. Klinik 1915, Nr. 14. — [72]) *Marchand, F.*, Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer Untersuchung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, S. 187. — [73]) *Marquis, Carl*, Das Knochenmark der Amphibien. Dorpat 1892. — [74]) *Martius*, Achylia gastr. Leipzig und Wien 1897. — [75]) *Martius*, Med. Klinik, 1. VIII. 1904. — [76]) *Martius*, Pathogenese innerer Krankheiten. Leipzig



und Wien 1909. — [77]) *Martius*, Konstitution und Vererbung. Springer, Berlin 1914. — [78]) *Martius*, Med. Klinik 1916, Nr. 18. — [79]) *Maximow*, Arch. f. mikr. Anat. **76**. 1911. — [80]) *Minkowski*, Hämorrhagische Diathese, Thrombopenie und Milzfunktion. Med. Klinik 1919, Nr. 49 und 50. — [81]) *Minot, Ch. S.*, Die Entwicklung des Blutes, in Keibel-Mall, Handb. d. Entwicklungsgeschichte des Menschen **2**. 1911, n. Kaznelson. — [82]) *Morawitz*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. März 1919. — [83]) *Morawitz*, Hofmeisters Beitr. **4**. 1904. — [84]) *Müller, H. Franz*, Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **7**, 529—539. 1896. — [85]) *Naegeli, O.*, Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blut und deren Beziehungen zu Blutplättchen. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. (17. Tagung in München) 1914. — [86]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin und Leipzig 1919. — [87]) *Neumann, E.*, Hämatologische Studien. I. Über die Blutbildung bei Fröschen. Virchows Archiv **143** Heft 2, S. 225. — [88]) *Oelhafen, H.*, Über Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blute. Fol. haematol. **18**, Arch. 1914. — [89]) *Ogata*, Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. Zieglers Beitr. **52**, 192. 1911. — [90]) *Ogata*, Megakaryocytenembolien und Knochenmarksembolien in den Lungencapillaren. Zieglers Beitr. **53**. 1912. — [91]) *Ottolenghi*, Die Blutplättchen als Alexinerzeuger. Münch. Med. Wochenschr. 1907, S. 836. — [92]) *Paltauf, R.*, Die Blutplättchen, in Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol. **2**, 1. Abtlg., S. 207. 1912. — [93]) *Pappenheim, A.* (Hayems Hämatoblasten mit Blutplättchen identisch). Lavori e rivista di clinica e microscopia clinica 1909. Vol. 1, fasc. 5. Ref. Fol. Haematol. **8**, 219. 1909. — [94]) *Pappenheim, A.*, Demonstration von Blutpräparaten. Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 24. — [95]) *Pappenheim, A.*, Morphologische Hämatologie. Leipzig 1919. — [96]) *Pfaundler, M.*, und *L. von Seht*, Zur Systematik der Blutungsübel im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **19**, Heft 5 und 6. — [97]) *Pizzini*, Rif. med. 1894, II, nach Beneke. — [98]) *Prus*, Einiges über das Verhalten des leukämischen Blutes. Ref. im Zentralbl. f. klin. Med. 1882, S. 469, nach Determann. — [99]) *Port* und *Akiyama*, Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 362. — [100]) *Preisich* und *Heim*, Über die Abstammung der Blutplättchen. Virchows Archiv **178**, 43. 1904. — [101]) *Puchberger, G.*, Bemerkungen zur vitalen Färbung der Blutplättchen des Menschen mit Brillant-Kreyslblau. Virchows Archiv **171**, 181. 1903. — [102]) *Reinhart*, Sanathritbehandlung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49. — [103]) *Reyne*, De la crise hématique usw. Thèse de Paris 1881, n. Paltauf. — [104]) *Rieß*, Über die Beziehungen der Spindelzellen der Kaltblüter zu den Plättchen der Säugetiere. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 190. 1904. — [105]) *Rosin, H.*, und *E. Bibergeil*, Über vitale Blutfärbung und deren Ergebnisse bei Erythrocyten und Blutplättchen. Zeitschr. f. klin. Med. **54**, 197. 1904. — [105a]) *Rosenthal* und *Falkenheim*, Serologische Untersuchungen über die Struktur und Herkunft der Blutplättchen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **92**, Heft 4/6, S. 231. — [106]) *Rowley*, Morphologie der Blutplättchen. Journ. of the Americ. med. assoc. Nr. 10. — [107]) *Sahli*, Weitere Beiträge zu der Lehre von der Hämophilie. Arch. f. klin. Med. **99**, S. 518. 1910. — [108]) *Sahli*, Über das Wesen der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. **56**, 264. 1905. — [109]) *Sahli*, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden 1909, S. 916. — [110]) *Schaumann, O.*, Perniziöse Anämie, Konstitution und innere Sekretion. Festschrift f. Martius, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. 1920, S. 258. — [110a]) *Schenk*, Münch. med. Wochenschr. 1921. — [111]) *Schiff, E.*, und *E. Matyas*, Systematische Untersuchungen über das Verhalten der Blutplättchenzahl und der Blutgerinnung bei der Serumkrankheit. Dasselbe bei Masern. Dasselbe bei Scharlach. Monatsschr. f. Kinderheilk. Orig., **15**, Heft 5 und 6. 1919. — [112]) *Schilling, V.*, Die Lösung der Blutplättchenfrage und ihre Ergebnisse für Klinik und Pathologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49. — [113]) *Schmauch*, Virchows Archiv **156**. — [114]) *Schmidt-Mühlheim*, Peptoninjektionen.



Zit. n. Achard und Aynaud. — [115]) *Schmidt, R.*, Zur Frage der „Herdreaktionen", ihrer Spezifität und ihrer diagnostisch-therapeutischen Bedeutung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, Heft 1 und 2. 1919. — [116]) *Schridde, H.*, Die Entstehung der Blutplättchen der Säuger und der Thrombocyten der Vögel. Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturf. u. Ärzte in Karlsruhe 1911 und Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 51. — [117]) *Schur* und *Löwi*, Über das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. **40**, 412. 1900. — [118]) *Schwalbe*, Bau und Entstehung der Blutplättchen. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. d. Menschen u. Tiere **8**, Heft 1, S. 151—195. 1902. — [119]) *Schwarz*, Paltaufs Institut 1901, nach Naegeli. — [120]) *Siers* und *Stoerk*, Plättchenvermehrung bei Lymphatismus. Wiener med. Wochenschr. **18**, 1123. 1913. — [121]) *Slavik, E.*, Studien über die physiologischen Verhältnisse des Blutes beim Neugeborenen, mit besonderer Berücksichtigung der Blutplättchen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**, 212. — [122]) *Le Sourd* und *Pagniez*, Soc. de Biol. **61**, 562; 1906, n. Paltauf. — [122a]) *Spitz*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 36. — [123]) *Steiger*, Retraktilität, Plättchenzahl, Fibrinverminderung bei Typhus. Med. Klinik 1912, Nr. 16. — [124]) *Stepp*, Über hämorrhagische Diathesen. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 37. — [125]) *Stern, R.*, Sanathritbehandlung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 22. — [125a]) *Sternberg, Franz*, Über Purpuraerkrankungen. Wien. Arch. f. inn. Med. **3**, Heft 3, S. 433. 1922. — [126]) *Stahl, Rudolf*, Untersuchungen des Blutes, speziell der Thrombocyten, bei Purpura haemorrhagica und hämorrhagischem Typhus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, Heft 1 und 2. 1920. — [126a]) *Stahl, Rudolf*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 667 und 668. — [126b]) *Stahl, Rudolf*, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **6**, 301 ff. — [126c]) *Stahl, Rudolf*, Klin. Wochenschr. 1922. — [127]) *Thomsen, Olaf*, Methode zur direkten Zählung der Blutplättchen im Blute. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Juni 1920, Nr. 12. — [128]) *Traugott, Karl*, Über den Einfluß der ultravioletten Strahlen auf das Blut. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 12. — [129]) *Tschistowitsch*, Über die Blutplättchen bei akuten Infektionskrankheiten. Fol. haematol. **4**, 295. 1907. — [130]) *Türk*, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien, Leipzig 1898. — [131]) *Vulpian*, Gazette médicale 1873, nach Determann. — [132]) *Weichardt*, Über septicämische Prozesse und ihre Beeinflussung durch leistungssteigernde Maßnahmen. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, s. da früh. Lit. — [133]) *Weinberg*, Achylia gastrica und perniziöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **126**, Heft 5 und 6. 1918. — [134]) *Werzberg*, Über Blutplättchen und Thrombocyten, ihre Beziehungen zu Erythrocyten und Lymphocyten, nebst einem Anhang über die Erythrogenese. Fol. haematolog. **10**, 301. 1910. — [135]) *Winogradow, W.*, Zur Frage der Herkunft der Blutplättchen. Fol. haematolog. Arch. **18**, 207. — [136]) *Wooldridge*, Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891. — [137]) *Wright, J. H.*, Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Archiv **186**. 1906. — [138]) *Wright, J. H.*, The histogenesis of the blood platelets. Journ. of morphol. 1910. Ref. Fol. haematolog. **11**. — [139]) *Zeller, H.*, Neue Methode der Blutplättchenzählung nebst einigen Resultaten. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, Heft 1 und 2. — [140]) *Zimmermann, G.*, Zur Blutplättchenfrage. Virchows Archiv **18**, 221. 1860.

Nachtrag.

[141]) *Schilling, Victor*, Über die klinische Verwertung der Blutplättchenbefunde. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30, S. 861. — [141a]) *Schilling, Victor*, Zur Lösung der Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7. — [142]) *Schilsky, Benno*, Die klinischen Blutplättchenbefunde vom erythrocytären Standpunkt. Zeitschr. f. klin. Med. **91**, Heft 3/6, S. 256. 1921. — [143]) *Wittkower, Erich*, Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Blutplättchenfrage. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, Heft 1/2, S. 73. — [144]) *Zeller, Heinrich*, Die Differenzierung der Blutplättchen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 18.



(Aus der 2. Med. Klinik der Universität Berlin [Dir. Geheimrat Prof. Dr. *F. Kraus*] und der Deutschen Hochschule für Leibesübungen.)

Zur Größe, Form und Leistungsfähigkeit des Herzens bei Sportsleuten.

Von

Dr. med. **Herbert Herxheimer.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. September 1922.)

Einleitung.

Seit den Untersuchungen von *Hirsch*[1]) nimmt man an, daß die Masse der Herzmuskulatur in einem bestimmten Verhältnis zur Masse der Skelettmuskulatur steht. *Hirsch* stellte fest, daß muskelschwache Menschen ein muskelschwaches, muskelstarke Menschen ein muskelstarkes Herz besitzen. In neuerer Zeit sind diese Beobachtungen von *Dibbelt*[2]), der die Herzen von im Kriege gefallenen Soldaten untersuchte, bestätigt worden. Er fand die Skelettmuskulatur ebenso wie die des Herzens im Verhältnis zu den beruflichen Anstrengungen des betreffenden Individuums mehr oder weniger stark ausgebildet. Auch die Resultate von *Külbs*[3]) sind hier zu erwähnen. Dieser ließ von Hunden gleichen Wurfes den einen stark arbeiten, den anderen erzog er bei erzwungener körperlicher Ruhe und erzielte so erhebliche Unterschiede sowohl in der Entwicklung der Skelettmuskulatur wie des Herzens.

In einem gewissen Gegensatz zu den Beobachtungen von *Hirsch* und *Dibbelt* stehen diejenigen von *Schieffer*[4]). Dieser fand, daß bei erwachsenen Männern von gleichem Körpergewicht diejenigen ein größeres Herz besaßen, die lange und intensiv genug das Radfahren betrieben; auch konnte er einen Einfluß des Berufes auf die Herzgröße feststellen.

Der Gegensatz besteht also darin, daß in dem ersteren Falle eine Vergrößerung des Herzens gefunden wurde, welche der Zunahme der Skelettmuskulatur parallel lief, also eine harmonische Vergrößerung der Herzmuskulatur. Im zweiten Falle dagegen ergab sich ein *relatives* Größersein des Herzens gegenüber der Körpermuskulatur.

Dieser Gegensatz hat in neuester Zeit durch *von Weizsäcker*[5]) eine ge-



wisse Beleuchtung erfahren. *von Weizsäcker* legte in theoretischen Erörterungen dar, daß die Reize, die ein Wachstum der Körpermuskulatur auslösen können, durchaus verschieden seien von denen, die ein Wachstum des Herzens zur Folge haben. Er nimmt an, daß körperliche Arbeit nur dann zum Wachstum des Herzens führt, wenn sie es dazu zwingt, mit erhöhtem Schlagvolumen zu arbeiten, nicht aber, wenn sie vom Herzen noch mittels erhöhter Frequenz allein bewältigt werden kann.

Nach diesen Erwägungen wäre es denkbar, daß bestimmte Formen körperlicher Arbeit zwar auf die Körpermuskulatur, nicht aber auf das Herz die Einwirkung eines Wachstumsreizes haben; ferner könnten sich erhebliche Unterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen Sportarten auf das Herz ergeben.

Wenn diese Überlegungen richtig sind, so hätten wir es nach den Beobachtungen *Schieffers* bei dem Radfahren mit einem Sport zu tun, der nicht nur ein starkes Wachstum der Körpermuskulatur, sondern auch ein relativ noch stärkeres Wachstum der Herzmuskulatur zur Folge hat.

Nun ist es bei der großen Verbreitung, welche die Leibesübungen in den letzten Jahren gefunden haben, von großer praktischer Bedeutung, inwieweit die modernen Sportarten eine solche Vergrößerung des Herzens zur Folge haben.

Für das Radfahren scheint die Art der Vergrößerung ja sichergestellt zu sein. Die einzelnen Sportzweige sind aber sowohl in der Art ihrer Einwirkung an sich wie auch in der Intensität, in der sie von den einzelnen Individuen betrieben werden, so verschieden, daß es unmöglich erscheint, irgendeine Gesetzmäßigkeit in der Einwirkung der Gesamtleibesübungen festzustellen. Vielmehr muß der Einfluß *jeder* Sportart für sich, und zwar für eine bestimmte Intensität untersucht werden.

Daß hier große Verschiedenheiten auftreten werden, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man die Unterschiede zwischen den einzelnen Berufsarten zum Vergleich heranzieht. Es ist sicher, daß z. B. das Schmiedehandwerk eine wesentlich stärkere körperliche Beanspruchung darstellt als die Tätigkeit eines Tünchers oder gar eines Feinmechanikers. Ebenso große Unterschiede gibt es auch bei den verschiedenen Sportarten. Ein großer Teil von ihnen verlangt nur einen Aufwand an Arbeit, welcher unter der im Beruf verlangten Menge bleibt. Allerdings ist die Form der sportlichen Arbeit meist eine andere. Immerhin ist es sicher, daß manche Berufsarten, wie z. B. eben das Schmiedehandwerk, Leistungen verlangen, wie sie nur bei ganz wenigen Sportarten gefordert werden.

Wir dürfen deshalb nicht erwarten, daß jede Sportart bei Menschen von mittlerer körperlicher Ausbildung, wie sie der Beruf mit sich bringt,



eine wesentliche und für uns wahrnehmbare Einwirkung auf die Herzgröße zur Folge hat. Ein erheblicher Einfluß ist nur dann zu erwarten, wenn die Form der Arbeit eine andere und ihre Menge eine größere ist, als *sie* die körperliche Arbeit des Berufs erfordert.

Kritik der Untersuchungsmethoden.

Die Deutschen Kampfspiele 1922 boten eine langerwünschte Gelegenheit, Beobachtungen über die Einwirkungen verschiedener Sportarten zu sammeln. Hier waren die besten Sportleute aus ganz Deutschland und aus dem deutschdenkenden Ausland versammelt. Es waren zum großen Teil Leute, die in ihrer engeren Heimat die Besten waren, zum Teil sogar Inhaber von Rekorden. Sie trieben schon jahrelang ihren Spezialsport und hatten ein hartes und zielbewußtes Training hinter sich, denn es galt für sie, im Wettkampf mit den Besten den Sieg zu erringen. Tatsächlich wurde denn auch in vielen Übungen die bisherige Bestleistung überboten.

Aus den Teilnehmern wurden für die Untersuchungen alle diejenigen ausgeschieden, bei denen über die Härte und Dauer des Trainings irgendwelche Zweifel bestanden. So war die Gewähr dafür geboten, daß die betreffende Sportart auf ihren Körper längere Zeit hindurch die höchste Wirkung ausgeübt hatte.

Da die Teilnehmerzahl weit über Zehntausend betrug, konnte diese Auswahl mit ziemlicher Schärfe durchgeführt werden, zumal bei der geringen Dauer der Veranstaltung die Teilnehmer nur wenige Tage zur Verfügung standen, und daher nur ein kleiner Bruchteil von ihnen mit Hilfe des Röntgenapparates untersucht werden konnte.

Trotzdem war es möglich, bei 171 ausgesuchten Leuten die Röntgenuntersuchung des Herzens vorzunehmen. Bei allen wurden außer genauer klinischer und sportlicher Anamnese der Status, insbesondere die Thoraxorgane untersucht und Größe und Gewicht festgestellt. Bei der großen Mehrzahl fand außerdem die genaue anthropologische Körpermessung statt. Es sei gleich hier bemerkt, daß nur Untersuchungen von solchen Leuten im nachfolgenden verwertet wurden, deren Herzen abgesehen ven der Größe klinisch gesund befunden wurden. Akzidentelle Geräusche ohne jeden anderen Befund bildeten keinen Grund zur Ausscheidung. Das Durchschnittsalter betrug 25,9 Jahre; jünger als 20 Jahre waren nur wenige. Die Mehrzahl war 22—35 Jahre alt.

Zur Röntgenuntersuchung mußte, da absolute Maße festgestellt werden sollten, die genaueste verfügbare Methode angewandt werden. Die Fernzeichnung wurde deshalb als zu ungenau verworfen; von den beiden genauesten Methoden, dem Orthodiagramm und der Fernaufnahme, wurde der großen Kosten halber die erstere gewählt. Die Ortho-

diagramme wurden mit dem *Groedel*schen Orthodiagraphen diastolisch im Sitzen bei mittlerer Atmung angefertigt. Besonderer Wert wurde auf die Darstellung der Herzspitze und der basalen Lungenbreite gelegt. Von der Verwertung der ersteren zur Darstellung des Längsdurchmessers des Herzens wurde allerdings später Abstand genommen, da seine Festlegung allzusehr subjektiven Einflüssen unterliegt, wie dies auch von *Groedel* und anderen betont worden ist.

Es hat nun keinen Zweck, das Herz allein, getrennt von den Verhältnissen am Körper, zu betrachten. Ein Maßstab für seine Größe läßt sich nur gewinnen, wenn man es in Beziehung zum Körper bringt. Aus diesem Grunde muß hier zunächst die Frage erörtert werden, welche Maße des Körpers wir zum Vergleich heranziehen müssen, um ein möglichst objektives Bild zu erhalten.

Schon die Bestimmung der absoluten Herzgröße allein macht Schwierigkeiten, da der Längsdurchmesser des Herzschattens aus den oben erwähnten Gründen nicht zu gebrauchen ist. Auch die Flächenbestimmung der Herzsilhouette kann keine Verwendung finden, weil die Abgrenzung des Herzens nach oben gegen das Gefäßband und nach unten gegen den Leberschatten niemals mit genügender Genauigkeit vorgenommen werden kann. Die einzigen Maße, die uns übrig bleiben, sind der Medianabstand rechts (*Mr*) und der Medianabstand links (*Ml*), die zusammen den Transversaldurchmesser (*T*) ergeben. Dieser ist bisher meist als zuverlässigstes Maß zur Grundlage der Berechnungen gemacht worden, was auch hier geschehen soll. Um über das Verhältnis des Herzens zum Gesamtkörper ein Bild zu bekommen, mußte in erster Linie nach den Feststellungen von *Hirsch* die Skelettmuskulatur herangezogen werden, deren Menge noch am ehesten durch das Körpergewicht ausgedrückt wird, wenigstens soweit es sich wie hier um jüngere Leute mit mittlerem Fettpolster handelt.

Dazu ist es aber nötig, das Herzgewicht bzw. das Herzvolumen zu errechnen, und hier ergeben sich bereits so große Ungenauigkeiten, daß von vielen Autoren darauf verzichtet wurde. Sie haben sich deshalb darauf beschränkt, die untersuchten Personen nach bestimmten Gesichtspunkten, nämlich nach der Körpergröße, dem Lebensalter, dem Körpergewicht und dem Brustumfang in Gruppen einzuteilen und so die Durchschnittswerte der Herzgröße in diesen Gruppen zu errechnen. Hier kommen in erster Linie die Arbeiten von *Groedel*[6]), *Hammer*[7]), *v. Teubern*[8]), *Otten*[13]) und *Rautmann*[9]) in Frage. Wenn also über die relative Größe der hier untersuchten Herzen etwas ausgesagt werden soll, so muß unser Material in derselben Weise mit demjenigen dieser Autoren, soweit möglich, verglichen werden.

Es scheint aber nicht angängig, sich mit diesen etwas groben Vergleichsmethoden zu begnügen, sondern es ist notwendig, für jeden



einzelnen Fall das Verhältnis von Herz und Körpergewicht festzustellen. Dies ist aber nur möglich, wenn das Volumen des Herzens errechnet werden kann, da das Körpergewicht eine Größe der dritten Potenz ist. Der Versuch hierzu muß also gemacht werden, selbst, wenn Ungenauigkeiten in Kauf genommen werden müssen. Da die Röntgendurchleuchtung die Grundlage jeder derartigen Berechnung sein wird, muß dasjenige orthodiagraphische Maß zur Grundlage gemacht werden, dem die geringsten Fehlerquellen anhaften, nämlich der Transversaldurchmesser. Dies ist durch *Nicolai* und *Zuntz*[10]) geschehen. Sie sahen das Herz als eine Kugel mit dem halben *T* als Radius an und machten diese Anschauung zur Grundlage ihrer Berechnung. Wenn diese Art der Volumenbestimmung auch nur Annäherungswerte liefert, so scheint sie doch noch die genaueste zu sein. Aber auch, wenn sie nicht das genaue Herzvolumen wiedergibt, so ist doch der erhaltene Wert eine Größe der dritten Potenz, welche man in direkte Beziehung zum Körpergewicht setzen kann.

Brugsch[11]) hat das auf diese Weise errechnete Herzvolumen in Beziehung zum Rumpfvolumen gesetzt und diese Proportion die Herzrelation genannt. Er hat eine größere Anzahl gesunder nicht sporttreibender Männer in dieser Richtung untersuchen lassen, so daß unsere Werte damit verglichen werden können[12]).

Ein dritter Weg ist von *Groedel* beschritten worden. Er fand, daß die Lungenbreite an der Basis zu dem *T* des Herzens in einem gewissen konstanten Verhältnis steht, und benutzte deshalb die Lungenbreite zur Beurteilung der Herzgröße. Dieser Befund ist auch von späteren Autoren bestätigt worden. Trotzdem ist es nicht angängig, die Ausbildung des Brustkorbes, bzw. der Lungen als alleinigen Maßstab für die Größe des Herzens heranzuziehen, da ja keine unmittelbare Beziehung zwischen der Ausbildung beider Organe besteht. Eine indirekte Beziehung besteht insofern, als körperliche Beanspruchung sowohl auf das Herz wie auf die Lungen einen Wachsreiztumsanreiz ausüben kann. So kann das Verhältnis beider trotz dieses Wachtums konstant bleiben, wie es ja auch von *Groedel* als die Regel gefunden wurde. Es ist aber keineswegs geklärt, welches Maß und welche Form körperlicher Betätigung auf beide Organe wachstumsfördernd wirken, und ob die Reizschwelle für beide auf gleicher Höhe liegt. Infolgedessen ist die Lungenbreite kein einwandfreier Maßstab für die Herzgröße. Der gleiche Fehler haftet der Methode von *Brugsch* an, da zur Berechnung des Rumpfvolumens die Rumpflänge und der Brustumfang zugrunde gelegt ist. Hier spielt der letztere Faktor jedoch eine geringere Rolle.

Man mag nun über diese Methoden urteilen, wie man will: Sicher ist, daß die auf diesen Wegen an nicht sporttreibenden Männern gewonnenen Werte die einzigen sind, die zum Vergleich mit dem hier vor-



liegenden Material herangezogen werden können. Dieses ist deshalb im nachfolgenden in der gleichen Weise bearbeitet worden, so daß die Vorbedingungen für den Vergleich der Herzen der Sportsleute mit denen herzgesunder Männer verschiedener Herkunft gegeben sind.

Vergleich mit den bekannten Mittelwerten bei herzgesunden Männern verschiedener Herkunft.

Dietlen hat festgestellt, daß Menschen mit verschiedenem Körpergewicht ein verschieden großes Herz haben. Er fand, daß Menschen von verschiedener Körpergröße und verschiedenem Lebensalter bei weitem keine so großen Unterschiede in der Herzgröße aufweisen wie solche, deren Körpergewicht stark voneinander abweicht. Später ist dies auch von *Groedel* und *v. Teubern* festgestellt worden. Es ist dies im großen und ganzen nur eine Bestätigung der Grundsätze von *Hirsch*, welche anfangs erwähnt wurden. Es hat deshalb wenig Wert, die untersuchten Personen nach der Körpergröße oder nach dem Lebensalter einzuteilen. In nachfolgendem ist daher aus den Untersuchungen früherer Autoren, welche zum Vergleich herangezogen wurden, die Einteilung nach Gewichtsklassen ausgewählt worden, soweit eine solche vorhanden war. Außer bei *Groedel*, wo auf die Einteilung nach der Körpergröße zurückgegriffen werden mußte, war dies immer der Fall.

Fassen wir zunächst das vorliegende Material über die absoluten Werte des Herztransversaldurchmessers ins Auge, so fallen die großen Unterschiede auf. Dies muß seinen Grund offenbar in der Art des Untersuchungsmaterials haben. Die kleinsten Werte haben nämlich *v. Teubern* (Tab. I) und *Otten* (Tab. II) gefunden, die sich beide auf gesunde Krankenhausinsassen, meist Rekonvaleszenten innerer Krankheiten stützen. Bei *Otten* war es notwendig, die von ihm bei der Untersuchung im Liegen gewonnenen Werte entsprechend seinen Angaben in die Werte umzurechnen, die sich voraussichtlich im Sitzen ergeben hätten. Es handelt sich hier also nur um Annäherungswerte. Wesentlich größere Herzen dagegen beobachtete *Hammer* (Tab. III), der, abgesehen von einigen Fliegern, meist Rekonvaleszenten der Chirurg. Station, welche vielfach lange im Feld gewesen waren, untersuchte. Die größten Werte fand *Rautmann* (Tab. IV), dem langjährige Flieger und solche, die zur Fliegertruppe übertreten wollten, zur Verfügung standen, also ausgesucht leistungsfähige Menschen. Zudem sollen die Flieger nach einer Mitteilung von *Etienne*, *Lamy* und *Castex* in der Pariser Akademie der Medizin 1919 meist an Herzhyperthrophie leiden. Zum Vergleich ist hier der arithmetische Mittelwert herangezogen, der von dem „Richtwert“ *Rautmanns* nicht allzu erheblich abweicht. Die *Groedel*schen Rekruten (Tab. V) nehmen eine Mittelstellung ein.



Tabelle I.

Gewicht in kg	Zahl der Fälle	50—55,9	Zahl der Fälle	56—60,9	Zahl der Fälle	61—65,9	Zahl der Fälle	66—70,9	Zahl der Fälle	71—75,9	Zahl der Fälle	76—80,9	Zahl der Fälle	81—85,9
Kampfspielteilnehmer	24	12,1	34	12,5	41	12,6	32	12,9	17	13,1	6	13,1	4	13,9
v. Teubern	14	11,6	28	11,8	64	12,1	64	12,1	55	12,7	25	12,6	15	13,2

Vergleich der Transversaldurchmesser mit den Fällen von *v. Teubern.*

Tabelle II.

Gewicht in kg	Zahl der Fälle	50—54	Zahl der Fälle	55—59	Zahl der Fälle	60—64	Zahl der Fälle	65—69	Zahl der Fälle	70—74	Zahl der Fälle	75—79
Otten (liegend)		11,6		12,3		12,7		12,7		13,0		13,2
Otten (sitzend) (angenomm. Wert)	19	11,4	17	12,1	20	12,5	12	12,5	4	12,8	2	13,0
Kampfspielteilnehmer (sitzend)	25	12,0	25	12,5	40	12,5	39	12,6	25	13,2	8	13,2

Vergleich der Transversaldurchmesser mit den Fällen von *Otten.*

Tabelle III.

Gewicht in kg	Zahl der Fälle	50—54	Zahl der Fälle	55—59	Zahl der Fälle	60—64	Zahl der Fälle	65—69	Zahl der Fälle	70—74	Zahl der Fälle	75—79	Zahl der Fälle	80—84	Zahl der Fälle	85—89
max.		10,6		11,2		10,3		11,2		10,9		11,3		12,5		12,7
Kampfspielteilnehmer	25	**12,0**	25	**12,5**	40	**12,5**	39	**12,6**	25	**13,2**	8	**13,2**	4	**13,4**	5	**14,5**
min.		13,3		14,8		14,5		14,5		15,6		15,6		15,0		15,8
max.		11,1		10,3		10,8		10,6		10,8		12,0		12,4		12,8
Hammer	18	**12,0**	60	**12,1**	125	**12,7**	147	**12,9**	107	**13,2**	33	**13,5**	8	**13,5**	2	**13,2**
min.		13,3		13,8		15,3		14,7		15,5		15,0		15,1		13,6

Vergleich der Transversaldurchmesser (Durchschnittswerte nebst maximalen und minimalen Abweichungen) mit den Fällen von *Hammer.*

Tabelle IV.

Gewicht in kg	Zahl d. Fälle	51,5—56,5	Zahl d. Fälle	56,5—61,5	Zahl d. Fälle	61,5—66,5	Zahl d. Fälle	66,5—71,5	Zahl d. Fälle	71,5—76,5	Zahl d. Fälle	76,5—81,5	Zahl d. Fälle	81,5—86,5
Kampfspielteilnehmer	24	12,1	34	12,5	41	12,6	32	12,9	17	13,1	6	13,1	4	13,9
Rautmann (916 Fälle)		12,37		12,91		13,20		13,33		13,76		14,08		14,45

Vergleich der Transversaldurchmesser mit den arithmetischen Mitteln der Fälle von *Rautmann.*



Tabelle V.

Gewicht in kg	Zahl der Fälle	165—169	Zahl der Fälle	170—174	Zahl der Fälle	175—179	Zahl der Fälle	180—184
Kampfspielteilnehmer	51	12,5	48	12,8	24	13,0	11	12,5
Groedel (100 Fälle)		12,7		13,0		12,9		13,0

Vergleich der Transversaldurchmesser mit den Fällen von *Groedel*.

Vergleicht man die Herzen der Kampfspielteilnehmer mit diesem Material, so findet man sie zwar größer als die von *Otten* und *v. Teubern*, aber wesentlich kleiner als die von *Rautmann*. Am nächsten kommen sie den Befunden von *Hammer*, hinter denen jedoch ihre Größe noch etwas zurückbleibt. Auch die maximalen und minimalen Abweichungen bieten keine Besonderheiten, wie der Vergleich mit den Zahlen *Hammers* zeigt. Bei den großen Unterschieden in den vorliegenden Befunden der früheren Autoren läßt sich also kein genauer Anhalt über die relative Herzgröße der untersuchten Kampfspielteilnehmer gewinnen.

Einen besseren Anhaltspunkt bietet schon der Vergleich des Quotienten Lungentransversaldurchmesser (*LTD*) durch Herztransversaldurchmesser (*T*). Dieser ist von *Groedel* für Erwachsene mit 1,95 angegeben worden, während *Hammer*, dessen Material in bezug auf die absoluten Herztransversaldurchmesser dem unsrigen am nächsten kommt, ihn mit 1,98 ermittelt hat. Unser Durchschnitt beträgt jedoch 1,936. Dies läßt darauf schließen, daß die Herzen der Kampfspielteilnehmer gegenüber denen von *Hammer* und auch denen von *Groedel* etwas größer sind.

Noch deutlicher wird dies Verhältnis, wenn die Herzrelation berechnet und die Werte von *Schneider*[12]) an gesunden Rekruten gewonnen, zum Vergleich herangezogen werden (Tab. VI). Hierbei ist allerdings zu beachten, daß die Berechnungen von *Schneider* sich auf Fernaufnahmen in Abstand von 2 Metern stützen; andererseits wurden die Fernaufnahmen im Stehen gemacht. Da die durch diese beiden Abweichungen von der hier angewandten Methode entstehenden Fehler ungefähr gleich groß sind, dürfen wir wohl annehmen, daß sie sich kompensieren.

Während bei dem Material von *Schneider* die Mehrzahl der Fälle eine Herzrelation von $^1/_{34}$—$^1/_{40}$ aufweist, liegt das Gros der unsrigen zwischen $^1/_{21}$ und $^1/_{30}$. Dies spricht mit ziemlicher Sicherheit dafür, daß die Herzen der Kampfspielteilnehmer gegenüber den Herzen gesunder nicht sporttreibender Männer etwas vergrößert sind.



Tabelle VI.

Herzrelation zwischen	$\frac{1}{10}-\frac{1}{20}$	$\frac{1}{21}-\frac{1}{30}$	$\frac{1}{31}-\frac{1}{33}$	$\frac{1}{34}-\frac{1}{40}$	$\frac{1}{41}-\frac{1}{50}$	$\frac{1}{51}-\frac{1}{60}$	$\frac{1}{61}-\frac{1}{70}$	$\frac{1}{81}-\frac{1}{90}$
Unter 113 Kampfspielteilnehmer	2%	*37%*	17%	27%	*14%*	3%	—	—
Unter 200 Fällen von *Schneider*	1,5%	*17,5%*	13%	32%	*22%*	8,5%	4%	1%

Vergleich der Herzrelation *Brugsch* mit den Fällen von *Schneider*.

Wir können also unsere bisherigen Vergleiche mit den Mittelwerten dahin zusammenfassen, daß bei groben Vergleichen sich keine wesentliche Unterschiede ergeben. Bei genauerer Methode dagegen ergibt sich, daß unsere Werte etwas, wenn auch nicht allzuviel über den Mittelwerten liegen. Die Unterschiede sind aber lange nicht so groß, wie man nach den Befunden von *Schieffer* bei Radfahrern hätte erwarten sollen. Es müssen hier andere Verhältnisse vorliegen, worauf später eingegangen werden soll.

Nehmen wir nun diejenigen Leute aus unserem Material heraus, welche Rekordleute im eigentlichen Sinne, also Inhaber von Rekorden sind, und betrachten wir sie getrennt, im Vergleich mit dem Rest unseres Materials, so sehen wir folgendes: Der *T* beträgt 13,1 cm, während er bei dem Rest der Untersuchten und bei *Hammer* 13,2 cm beträgt. Der Quotient *LTD: T* beträgt 1,927 gegenüber 1,936, ein Unterschied, der ebenso wie der erste kaum ins Gewicht fällt. Der Quotient Herzvolumen zu Körpergewicht beträgt $^{1}/_{63,2}$ gegenüber $^{1}/_{60,2}$ und die *Brugsch*sche Herzrelation $^{1}/_{37,8}$ gegenüber $^{1}/_{33,1}$. Hier sind also schon etwas größere Unterschiede, die aber jedenfalls beweisen, daß die Herzen der Rekordleute nicht größer sind als der Durchschnitt der übrigen. Dieser Befund ist nicht überraschend, denn der Unterschied des Rekordmanns von dem gut trainierten Nichtrekordmann besteht nicht etwa in einer Mehrleistung des Herzens bei dem ersteren; vielmehr spielt bei dem Zustandekommen des Rekords eine große Anzahl von Faktoren mit, welche mit der Herzleistung in keinem direkten Zusammenhang stehen, so der Zustand der Muskulatur, der Bau des Skelettsystems und der Gelenke, vorhandene Energie u. a. Zudem muß in Betracht gezogen werden, daß die Verteilung der einzelnen Sportarten unter den Rekordleuten, deren Durchschnittswerte hier aufgeführt sind, eine andere ist, als bei dem Gesamtmaterial.

Damit kommen wir zu dem Faktor, der bewirkt, daß unsere Befunde von denen *Schieffers* nicht unerheblich abweichen. Bei *Schieffers* Feststellungen war es nur eine einzige Sportart, welche zur Erklärung der Befunde in Betracht kam. Hier haben wir es jedoch mit einer



ganzen Reihe von Sportarten zu tun, deren Einwirkung auf das Herz möglicherweise eine ganz verschiedene sein kann. Wir müssen deshalb unser Beobachtungsmaterial getrennt nach den einzelnen Sportarten betrachten.

Die Einwirkung der verschiedenen Sportarten.

Es konnten bei weitem nicht alle bei den Kampfspielen zur Darstellung kommenden Sportarten untersucht werden, sondern nur die, von welchen eine genügende Anzahl von Leuten zur Verfügung stand. Es waren dies: Schwerathletik, Boxen, Mehrkampf, Schwimmen, Mittel- und Langstreckenlauf, Marathonlauf und Skilauf.

Sollen zunäcnst die absoluten Werte zusammengestellt werden, so muß man zu diesem Zweck bestimmte Gewichtsgruppen herausgreifen, damit Verschiedenheiten in dieser Richtung nicht störend einwirken. Dies Verfahren hat natürlich den Nachteil, daß die Vergleichsgruppen kleiner werden, aber trotzdem läßt sich schon einiges erkennen. Wir sehen in Tab. VII und VIII, daß die Boxer kleine, die

Tabelle VII.

Sportarten	Zahl der Fälle	Boxen	Zahl der Fälle	Mehrkampf	Zahl der Fälle	Schwimmen	Zahl der Fälle	Schwerathletik	Zahl der Fälle	Mittelstrecke	Zahl der Fälle	Lange Strecke	Zahl der Fälle	Marathonlauf	Zahl der Fälle	Skilanglauf
Transversaldurchmesser der Fälle von 55—74 kg	10	11,8	11	*12,7*	10	*12,6*	20	12,3	18	*12,7*		—	19	13,1	16	13,7
Lungentransversaldrchm. / Herztransversaldrchm. der Fälle v. 55—74 kg	10	2,12	11	*1,99*	10	*2,00*	20	*1,98*	18	1,90		—	19	1,92	16	1,90
Herzvolum / Körpergewicht aller Fälle	16	1/72,5	7	1/67,2	15	1/63,8	29	1/63,3	19	1/60,3	12	1/57,2	27	1/55,2	16	1/50,8
Herzvolum / Körpergewicht der Fälle von 55—74 kg	9	1/79,8	11	1/67,3	10	1/67,4	12	1/65,5	13	1/62,2	7	1/58,8	14	1/52,9	14	1/51,3
Herzrelation von 100 Fällen	8	1/40,3	13	*1/38,2*	9	*1/37,8*	14	*1/33,8*	12	1/32,1	9	1/30,5	24	1/29,8	11	1/27,1

Vergleich der einzelnen Sportarten.

Die schräg gedruckten Werte liegen in unmittelbarer Nähe der Mittelwerte gesunder nicht sporttreibender Männer.



Tabelle VIII.

Sportarten		Zahl der Fälle	Mehrkampf	Zahl der Fälle	Schwimmen	Zahl der Fälle	Schwerathletik	Zahl der Fälle	Mittelstrecke	Zahl der Fälle	Marathonlauf	Zahl der Fälle	Skilanglauf
Transversaldurchmesser des Herzens	der Fälle von 55—64 kg		—		—	12	12,2	8	12,5	15	12,9		—
	der Fälle von 65—74 kg	9	12,6	8	13,0	8	12,6	10	12,8		—	10	14,0

Die Transversaldurchmesser des Herzens in einzelnen Sportarten, getrennt nach zwei Gewichtsklassen.

Skiläufer große Herzen haben. An die Boxer reihen sich die Schwerathleten an, und vor den Skiläufern kommen die Marathonläufer. Die anderen Sportarten weisen Mittelwerte auf. Die Vergleiche nach dem Lebensalter und der Körpergröße geben im wesentlichen ähnliche Resultate. Die diesbezüglichen Tabellen sind deshalb hier nicht wiedergegeben.

Ein feineres Bild erhalten wir schon, wenn unser *gesamtes* Material getrennt nach Sportarten in bezug auf das Verhältnis *LTD : T* verglichen wird. Dadurch wird die Zahl der Fälle größer und das Resultat genauer (s. Tab. VII). Die Mittelstreckenläufer erscheinen hier an anderer Stelle mit relativ größeren Herzen. Dies muß seinen Grund in dem Zähler des Bruches, der basalen Lungenbreite haben, da bei Betrachtung des Herztransversaldurchmessers allein die Mittelstreckler *vor* den Marathonläufern rangieren, d. h. kleinere Herzen haben. Tatsächlich ergibt sich beim gesonderten Vergleich der *LTD*, daß die Mittelstreckler die allerkleinsten *LTD* von allen Untersuchten haben. Dies ist jedoch nicht als eine Folge des Mittelstreckenlaufs anzusehen, sondern es rührt daher, daß Leute mit langem schmalem Thorax, dessen Kapazität aber durch eine genügende Höhe und Tiefe gewährleistet wird, für diese Strecke besonders geeignet sind. Die Tiefe und Höhe des Thorax kommt aber im *LTD* nicht zum Ausdruck, sondern lediglich die basale Lungenbreite, so daß die Herzen relativ klein erscheinen. Dies ist also auf einen Fehler zurückzuführen, der in unserer Betrachtungsweise liegt. Man sieht hieraus, wie kompliziert die Verhältnisse liegen.

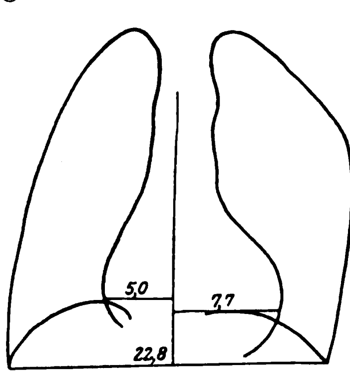


Abb. 1. O., Ringer. Verbreiterung nach rechts.

Der Fehler, den der *Groedel*sche Quotient infolge seiner Überbewertung der Thoraxbreite mit sich bringt, wird vermieden, wenn man das Verhältnis der Herzvolumina und der Körpergewichte vergleicht (Tab. VII). Fast das gleiche Bild bekommen wir beim Vergleich der Herzrelationen. Wir können nun noch ein übriges tun und nur solche Leute in bezug auf das Verhältnis von Herzvolumen zum Körpergewicht vergleichen, die ein mittleres Körpergewicht zwischen 60 und 74 kg haben. Wir schalten also die Extreme aus (Tab. VII). Aber auch hier sehen wir wie in den beiden anderen Spalten der Tab. VII immer die gleiche Reihenfolge der Sportarten bis auf ganz kleine Verschiedenheiten. Wir können deshalb kaum zufällige Befunde vor uns haben.

Demnach haben die relativ größten Herzen die Skiläufer, dann folgen die Marathonläufer, dann die lange Strecke und die Mittelstrecke; darauf folgt eine Gruppe von Sportarten, deren Werte sehr nahe zusammenliegen, nämlich die Schwerathletik, der Mehrkampf (im allgemeinen aus Sprung, Wurf und Kurzstreckenlauf bestehend) und das Schwimmen. Den Abschluß mit den kleinsten Herzen machen — wieder mit merklichem Abstand die Boxer.

Was das Verhältnis zu den weiter oben angeführten „Normalwerten" der Literatur betrifft, so finden wir teils über, teils unter diesem Mittelwert liegende Herzgrößen. Beim Vergleich der absoluten Werte des Herztransversaldurchmessers liegt eine Reihe von Sportarten (Schwimmen, Schwerathletik, Mehrkampf und Mittelstreckenlauf) dicht am Mittelwert, und nur wenige weisen größeren Abstand nach unten oder oben auf. Der Vergleich mit der normalen Herzrelation zeigt jedoch, daß eine Reihe von Sportarten größere Herzen aufweist, während Sportarten mitunter dem Mittelwerte liegenden Herzen nicht vorhanden sind. Lediglich das Boxen liegt hart an der unteren Grenze des Mittelwertes.

Wir finden also in der Herzgröße bei den einzelnen Sportarten ziemlich erhebliche Unterschiede. Da die untersuchten Personen alle schon jahrelang unter der Einwirkung der betreffenden Sportart standen, müssen wir annehmen, daß die Unterschiede in der Herzgröße durch diese Sportarten verursacht sind.

Es muß nun der Versuch gemacht werden, den so verschiedenen Einfluß der einzelnen Sportarten auf die Herzgröße zu erklären.

In bezug auf die eigentlichen Laufstrecken fällt eine Erklärung nicht allzu schwer, da hier ein ganz gleichmäßiges Größerwerden des Herzens im Verhältnis zu der Länge der Laufstrecke vorliegt. Von den drei untersuchten Laufstrecken haben die Mittelstreckenläufer, welche 400—1500 m laufen, die kleinsten Herzen; dann folgen die Langstreckenläufer (3000—25 000 m) und schließlich die Marathon-

läufer (42 km). Das ganz gleichmäßige Ansteigen der Herzgröße bei diesen drei Laufarten entsprechend der Länge der Laufstrecke ist ein sehr klarer Beweis dafür, daß hier, wo die Arbeitsform in allen drei Fällen im wesentlichen die gleiche ist, die Größe des Herzens lediglich von der Größe der Arbeit beeinflußt wird.

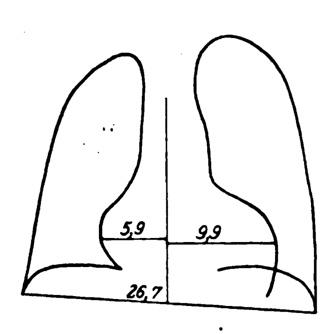


Abb. 2. v. H., mehrfacher Meister im Zehnkampf. Starke Verbreiterung nach beiden Seiten. (Gew. 85 kg.)

Wer je einen Marathonlauf gesehen hat, wird zugeben, daß dies eine Übung ist, welche, insbesondere wenn sie in der sommerlichen Hitze aufsgeführt wird, maximale Leistungen erfordert. Rein gefühlsmäßig erscheint der Marathonlauf als die anstrengendste von den hier untersuchten Sportarten überhaupt. Um so erstaunlicher ist es, daß die Skiläufer noch deutlich größere Herzen aufweisen. Hier ist eine Deutung schwer. Es darf vielleicht die Vermutung ausgesprochen werden, daß die Überwindung der Höhendifferenzen, wie sie beim Skilauf erforderlich ist, auf das Herz einen größeren Einfluß ausübt, als es subjektiv empfunden wird. Auch wäre es denkbar, daß die intensive Armarbeit eine Rolle spielte, die ja beim Marathonlauf wegfällt. (Ein Sprichwort der Skiläufer lautet: Ein Langlauf in gebirgigem Gelände wird mit den Armen gewonnen.) Zudem erhöht das Gewicht der Skier die Arbeitsgröße gegenüber dem Geländelauf. Schließlich könnte noch in Erwägung gezogen werden, ob nicht die körperliche Arbeit in der verdünnten sauerstoffärmeren Luft des Hochgebirges für das Herz eine Mehrbelastung bedeutet. Tatsache ist jedenfalls, daß nicht nur die Herzbreiten der Skiläufer durchschnittlich das größte Maß der hier untersuchten Sportleute aufweisen, sondern auch die basalen Lungenbreiten, ein Zeichen, daß auch die Lungen eine erhebliche Mehrarbeit zu leisten haben.

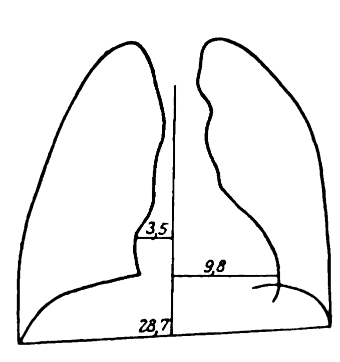


Abb. 3. Schn., Skiläufer, ausgeprägter mittlerer Schattenbogen, Verbreiterung nach links.

Die erste Erklärung hat die meiste Wahrscheinlichkeit für sich. Aus dem Vergleich des rechten und des linken Herzteils (worauf weiter unten eingegangen werden wird) geht nämlich hervor, daß gerade bei den Skiläufern im Gegensatz zu den anderen Sportarten der linke Herzteil verhältnismäßig groß ist, ein Zeichen dafür, daß die Mehrarbeit zum größeren Teil auf der linken Herzkammer lastet.

Während sich auf der einem Seite die Skiläufer an die Gruppe der Läufer anschließen, folgt auf der anderen Seite die Gruppe Schwimmen,

Mehrkampf und Schwerathletik. Die Mehrkämpfer betreiben nun auch sämtlich den Kurzstreckenlauf (100 m), so daß in bezug auf die Laufstrecken eine vollständige und gleichmäßig ansteigende Entwicklungsreihe besteht. Je größer die Laufstrecke, um so größer das Herz. Mehrkampf, Schwimmen und Schwerathletik scheinen Übungen zu sein, die auf das Herz keinen über das mittlere Maß hinausgehenden Einfluß ausüben. Die Werte der in diese Sportarten gehörigen Herzen liegen durchaus in der mittleren Linie, auch wenn man die Herzrelation zum Vergleich heranzieht. Eine Einschränkung muß in bezug auf das Schwimmen gemacht werden, da hier nur Kurz- und Mittelstreckenschwimmer untersucht sind. Bei Langstreckenschwimmern werden sich wahrscheinlich andere Verhältnisse finden.

Die Gruppe der Boxer weist die kleinsten Herzen auf, und zwar sind die Unterschiede gegenüber den vorhergehenden Gruppen recht deutlich. Eine ausreichende Erklärung hierfür zu geben, ist nicht möglich. Der Unterschied des Boxens gegenüber den anderen hier untersuchten Sportarten ist der, daß die Hauptarbeit der oberen Extremität zufällt. Es verhält sich aber keineswegs so, daß die untere Extremität keine Arbeit zu verrichten hätte; sie wird ebenfalls erheblich beschäftigt. Jede Arbeit der Schultermuskulatur bedingt nun eine Feststellung des Schultergürtels und damit der oberen Thoraxhälfte. Dies geschieht in Exspirationsstellung. Es wäre nun denkbar, daß das oftmalige Eintreten der Exspirationsstellung einen gewissen Einfluß auf die Herzgröße hätte. Eine weitere Eigentümlichkeit des Boxens gegenüber den anderen Sportarten ist die stets außerordentlich starke psychische Spannung, unter welcher sich der Kämpfer befindet; da auch die notwendige Energiemenge sehr groß ist, ist anzunehmen, daß der Blutdruck während des Kampfes ein besonders hoher ist. Aber das sind alles nur Wege, auf denen möglicherweise die Erklärung gesucht werden kann. Eine einwandfreie Deutung des Befundes ist heute noch nicht möglich.

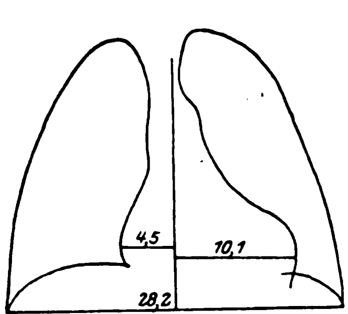


Abb. 4. N., Skiläufer. Aortenform. Starke Verbreiterung nach links.

Die Herzform.

Während in bezug auf die Herzgröße bei den verschiedenen Sportarten recht beträchtliche und spezifische Verschiedenheiten zu finden sind, kann dies von der Herzform nicht im gleichen Umfang gesagt werden. Man findet bei *sämtlichen* Sportarten die verschiedensten Typen der Herzkonfiguration, häufig ausgeprägte Kugelherzen, Herzen mit Aorten- und mit mitraler Konfiguration; auch Tropfenherzen



oder solche, die dem Tropfenherzen immerhin nahestehen, sind nicht selten. (S. Abb. 1—5.) Man findet sowohl isolierte Vergrößerungen des rechten wie auch des linken Herzteils, und dies ist vielleicht der einzige Punkt, wo in bezug auf die Herzform eine gewisse Gleichmäßigkeit innerhalb der einzelnen Sportarten festzustellen ist. Wir sehen nämlich sowohl einseitig nach rechts wie auch einseitig nach links wie auch gleichmäßig nach beiden Seiten vergrößerte Herzen, wobei bei der einen Sportart der, bei der anderen jener Typus vorzuherrschen scheint.

Eine gewisse Ungenauigkeit wird natürlich in die Feststellungen hierüber dadurch gebracht, daß zur Grundlage dieser Untersuchungen die Medianlinie gemacht werden muß. Bei geringen Verlagerungen des Herzens nach rechts oder links, wie sie nicht allzu selten vorkommen, gibt deshalb das Verhältnis *Ml:Mr* nicht das tatsächliche Verhältnis von linkem zu rechtem Herzteil wieder, sondern einen etwas abweichenden Wert, Es ist aber anzunehmen, daß sich dieser Fehler bei der großen Anzahl von Beobachtungen ausgleicht. Die minimalen und maximalen Abweichungen bleiben jedoch infolgedessen groß, während die Durchschnittswerte ein gleichmäßerigeres Bild geben. Als Normalwerte wurden von *Groedel* 2,0—2,1, von *Hammer* 2,12, von *Dietlen* 2,1 ermittelt.

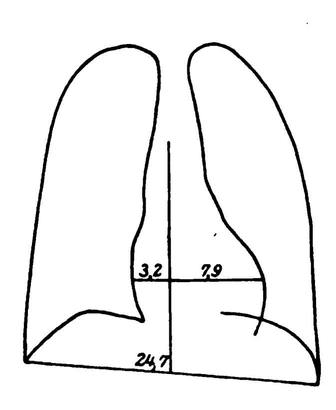


Abb. 5. W., Skiläufer. Tropfenherz.

Unser Mittelwert liegt bei 2,09. Der rechte Herzteil ist also bei unserem Material, dessen Transversaldurchmesser denen von *Hammer* ziemlich nahe kommen, etwas größer, als dessen Befunde es ergeben haben. Um unseren Mittelwert herum liegen Mehrkampf mit 2,08, Athletik mit 2,12, Mittelstreckenlauf mit 2,04 und Langstreckenlauf mit 2,12. Dagegen zeigt der Skilauf mit 2,19 eine geringe Bevorzugung der linken Herzhälfte, während beim Marathonlauf mit 1,93, Schwimmen mit 1,86 und Boxen mit 1,83 der rechte Herzteil recht erheblich hervortritt.

Der Befund des absolut und relativ großen linken Herzteils beim Skilauf gibt, wie schon oben erwähnt, der ersten von den oben versuchten Deutungen etwas den Vorzug. Er spricht dafür, daß die Mehrbelastung des großen Kreislaufs durch die Überwindung großer Höhendifferenzen die Hauptursache der Erscheinung ist.

Auch hier stehen das Skilaufen und das Boxen in schroffem Gegensatz, denn die Boxer haben bei relativ kleinem Gesamtherzen große rechte Herzhälften. Der Grund dafür muß in der Belastung des kleinen Kreislaufs liegen. Dieser Befund spricht ebenfalls für den oben gegebenen Deutungsversuch, daß nämlich durch die Feststellung des



Schultergürtels (Exspirationsstellung) beim Boxen eine Erschwerung des Kreislaufs in den Lungen eintritt.

Bei der Betrachtung der Befunde in den anderen Sportarten muß vor allem bedacht werden, daß jede körperliche Anstrengung, die über das alltägliche Maß hinausgeht, ein subakutes Emphysem verursacht, das in der Ruhe wieder zurückgeht. Dies bringt eine Erschwerung des Lungenkreislaufs und damit der Arbeit des rechten Herzteils mit sich.

Dadurch läßt sich erklären, warum bei unserem Material in Gesamtdurchschnitt der rechte Herzteil etwas vergrößert ist. In besonderem Maße sehen wir das außer beim Boxen noch bei zwei Sportarten, dem Marathonlaufen und dem Schwimmen. Beim Marathonlauf ist die Anstrengung an sich schon eine maximale; dadurch wird der Grad des subakuten Emphysems erhöht und so wieder der rechte Ventrikel mehr belastet. Beim Schwimmen rührt die Belastung eher vielleicht daher, daß bei den Wettkämpfen in den modernen Stilarten der Mund sich meistens unter Wasser befindet und nur für den Bruchteil einer Sekunde zum Einatmen über die Oberfläche erhoben wird. Bei den Sportarten wiederum, bei welchen der Quotient dicht am Mittelwert liegt, der Schwerathletik, dem Mehrkampf, der Mittel- und Langstrecke, ist offenbar das subakute Emphysem nicht groß genug, um einen Einfluß auf das Herz ausüben zu können.

Zur Leistungsfähigkeit des Herzens.

Wenn man versucht, die bisher geschilderten Beobachtungen im klinisch-praktischen Sinne zu verwerten, so muß festgestellt werden, daß sich vieles ergeben hat, das gegen die Verwertung der Herzgröße und der Herzform für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit spricht. Es haben sich Herzen mit Mitral- und Aortenform, mit relativer Verbreiterung nach rechts und solcher nach links, unter Umständen in sehr exzessivem Maße, ergeben. Die Herzen in ihrer Gesamtheit waren absolut und relativ oft sehr groß, oft jedoch auch sehr klein. Ihre Träger waren aber sämtlich nicht nur bei bester Gesundheit, nein, sie waren sogar auf der Höhe ihrer Leistungsfähigkeit und menschlicher Leistungsfähigkeit auf dem betreffenden Gebiet überhaupt. Dies muß als überzeugender Beweis dafür angesehen werden, daß Schwankungen in der Herzgröße und der Herzform in der hier geschilderten Variationsbreite — und diese ist recht groß — *allein* noch keine Schädigung der Leistungsfähigkeit des Herzens bedeuten. Die Befunde *Kaufmann's*[14]) stehen nur scheinbar hiermit in Gegensatz, da es sich bei ihm um ganz anderes Untersuchungsmaterial und andere Gesichtspunkte handelt.

Daraus ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß für die klinische Beurteilung des Herzens solche Abweichungen in Form und Größe nur



dann etwas zu bedeuten haben, wenn andere klinische Anzeichen für eine Erkrankung vorhanden sind. Denn es widerspricht jedem gesunden medizinischen Denken, z. B. einen Menschen mit einem absolut großen und nach rechts relativ vergrößerten Herzen, der immer völlig gesund war und sich auf der Höhe körperlicher Leistungsfähigkeit befindet, als herzgeschädigt anzusehen. Es ist zwar die Meinung einer ganzen Reihe erfahrener Praktiker, daß der Leistungsfähigkeit des Herzens von Sportsleuten, insbesondere gegenüber Infekten, nicht viel zuzutrauen sei. Diese Beobachtung ist aber mit großer Vorsicht aufzunehmen, zumal in der Literatur meines Wissens niemals ein positiver Befund in dieser Hinsicht niedergelegt worden ist. Es wäre denkbar, daß es sich hier um Beobachtungsfehler handelt, da es dem Praktiker ganz besonders auffallen wird, wenn ein einziger Sportsmann einer akuten Infektion rasch erliegt, während die große Masse von Todesfällen bei Alltagsmenschen keinen bleibenden Eindruck hinterläßt.

Die starke und über ein gewisses Maß hinausgehende körperliche Betätigung bringt natürlich eine stärkere Abnützung des Körpers und damit auch des Herzens mit sich. Daß infolgedessen ein rascherer Verbrauch der dem Körper innewohnenden Lebenskraft eintritt, ist nicht von der Hand zu weisen. Dies ist aber eine Folge jeder körperlichen Arbeit, nicht allein des Sports.

Andererseits ist es ebenso sicher, daß ein gewisses Maß körperlicher Betätigung die andern Funktionen des Organismus außerordentlich begünstigt. Es ist unsere Aufgabe, das Optimum des Maßes körperlicher Betätigung zu erforschen. Es ist aber anzunehmen, daß wir, in Deutschland wenigstens, für den Durchschnitt der Bevölkerung uns noch weit unter diesem Optimum bewegen.

Zusammenfassung.

1. Während der Deutschen Kampfspiele 1922 wurden 171 Teilnehmer aus verschiedenen Sportarten, die sich alle in sehr gutem Trainingszustand befanden und zum Teil Rekordleute waren, in bezug auf ihre Herzen röntgenologisch untersucht und die ermittelten Werte zu den übrigen Körpermaßen in Beziehung gesetzt. Die Ergebnisse wurden mit den bekannten Maßen gleichartiger nicht sporttreibender Männer verglichen.

2. Im Gesamtdurchschnitt wie in den maximalen und minimalen Abweichungen ergaben sich in bezug auf die absoluten Maße des Herzens nur geringe Unterschiede. Dagegen läßt der Quotient *LTD:T* und die Herzrelation erkennen, daß die Herzen der hier untersuchten Männer im Gesamtdurchschnitt etwas größer sind als die Herzen der Nichtsporttreibenden.



3. Die Herzgröße der Rekordleute wich im Durchschnitt nicht erheblich vom Mittelwert des Gesamtmaterials ab.

4. Der Vergleich der einzelnen Sportarten ergab:

Die Skiläufer hatten die größten Herzen; dann folgen der Reihe nach Marathonläufer, Langstreckenläufer und Mittelstreckler. Hierauf folgt eine Gruppe von Sportarten, bestehend ausMehrkampf, Schwimmen und Schwerathletik, deren Werte dicht beim Mittel der Nichtsporttreibenden liegt. Die kleinsten Herzen, unter diesem Mittel liegend, haben die Boxer.

5. Die Konfiguration der Herzen ist außerordentlich verschieden. Es läßt sich eine Gesetzmäßigkeit nur insofern feststellen, als das Verhältnis von linkem zu rechtem Herzteil bei den verschiedenen Sportarten verschieden zu sein scheint. Den relativ größten *rechten* Herzteil weisen die Boxer auf, dann folgen die Marathonläufer und Schwimmer, während die Mittel- und Langstreckenläufer, Schwerathleten und Mehrkämpfer nahe am Mittelwerte liegen. Ein Überwiegen des *linken* Herzteils zeigen nur die Skiläufer. Im Zusammenhang mit den unter 4. geschilderten Ergebnissen wird der Versuch einer Deutung unternommen.

6. Aus den Befunden wird der Schluß gezogen, daß für die Diagnose einer Herzschädigung ein Abweichen in bezug auf Form und Größe in den hier geschilderten Grenzen nur dann herangezogen werden kann, wenn unzweifelhafte andere klinische Symptome vorliegen. Ist dies nicht der Fall, so kann zur Beurteilung des Herzens nur die frühere und jetzige Leistungsfähigkeit zugrundegelegt werden.

Literatur.

[1]) *Hirsch*, Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur. Ach. f. klin. Med. **64**, **68**. 1899/1900. — [2]) *Dibbelt*, Die Beeinflussung des Herzgewichts durch körperliche Arbeit. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, 1. — [3]) *Külbs*, Experimentelles über Herzmuskel und Arbeit. Arch. f. exp. Pathol. **55**. — [4]) *Schieffer*, Über Herzvergrößerung infolge Radfahrens. Arch. f. klin. Med. **89**. — [5]) *v. Weizsäcker*, Über das Prinzip der Beziehung zwischen Muskelmasse, Muskelform und Arbeitsform, besonders beim Herzen. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — [6]) *Groedel, F. M.*, Grundriß und Atlas der Röntgendiagnostik, München 1921. — [7]) *Hammer*, Die röntgenologischen Methoden der Herzgrößenbestimmung. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **25**. 1917/18. — [8]) *v. Teubern*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **24**. — [9]) *Rautmann*, Untersuchungen über die Norm, Jena 1921. — [10]) *Nicolai* und *Zuntz*, Physiol. Gesellschaft 1914. — [11]) *Brugsch*, Allgemeine Prognostik, 2. Aufl. — [12]) *Frieda Schneider*, Die Beziehung von Herzvolumen zu Rumpfvolumen. Inaug.-Dissert. Berlin 1917. — [13]) *Otten*, Die Bedeutung der Orthodiagraphie für die Erkennung der beginnenden Herzerweiterung. Arch. f. klin. Med. **105**. — [14]) *Kaufmann*, Über Herzerweiterungen. Wien. Arch. f. klin. Med. 1920. — [15]) *Mallwitz*, Körperliche Höchstleistungen usw. Inaug.-Diss. Halle 1908.



(Aus dem Stadtkrankenhaus im Küchwald, Chemnitz [Direktor Prof. Dr. *Clemens*].)

Pulsdifferenz als Funktionsprobe des Herzens.

Von

Dr. **Paul Holzer** und Dr. **Erich Schilling.**

Mit 5 Kurven im Text.

(Eingegangen am 28. August 1922.)

Wegen der Wichtigkeit und Kompliziertheit der Störungen der Herzfunktion bei organischen und nervösen Herzleiden sind in den letzten Jahren viele Methoden entstanden, um in möglichst einfacher und genauer Weise die verschiedenen Unregelmäßigkeiten des Herzklappen- und -Muskelapparates zu erkennen, zu erklären und einzuordnen. Die komplexen Bedingungen für den gesamten Mechanismus faßt *Matthes*[1]) dahin zusammen: der Kreislauf ist eine Funktion des Herzens und seiner Widerstände. Denn gerade das wichtigste Maß für die Herzarbeit, das Schlagvolumen, das nach *Moritz* abhängig ist von der Belastung = Füllung, und der Überlastung = zu überwindender Widerstand, können wir weder messen noch berechnen (z. B. aus Pulsfrequenz, Blutdruck, Kraft der Pulswelle usw.). Erst durch die graphischen Methoden (Luftübertragung des Pulses mit *Marrey*schen Kapseln usw.) durch *Wenckebach*, *Mackenzie*, *Hering*, *Gerhardt*, *Lewis* u. a. und besonders mit Einführung des *Einthofen*schen Saitengalvanometers durch *Krauß* und *Nicolai* sind, besonders von diesen beiden, ferner von *Wenckebach*, *Lewis*, *Engelmann* u. a. mit dem Elektrokardiogramm alle modernen Erkenntnisse, wie die des Vorhofflimmerns und Vorhofflatterns bei Arhythmia perpetua, des Herzblock usw., gewonnen worden. Da aber nur wenige Kliniken und kaum ein Praktiker diese Apparate zur Verfügung haben, hat man nach anderen Methoden zur Diagnostik der Herzaffektionen, besonders zur Funktionsprüfung der an der Grenze der Kompensation stehenden Herzen gesucht, da man ja schwere Insuffizienzen an den bekannten Erscheinungen der Stauungsbronchitis, -Leber, -Nieren, Urobilin- und Urobilinogenausscheidung, Ödeme usw. leicht erkennt. So gab *Quincke* die vermehrte Nykturie bei Herzinsuffizienzen an; weiter fand *Klewitz* an der Klinik von *Moritz*,

[1]) *Matthes*, Differentialdiagnostik der inneren Krankheiten.



daß bei Normalen und kompensierten Herzkranken der Puls im Schlaf um 20% sinkt, bei dekompensierten jedoch nicht, auch bleibt bei diesen die Irregularität bestehen; dazu braucht man zum Abhören ein Telephon, da man die Untersuchungen in einem Nebenraum und während des Schlafes in der Nacht machen muß. Die Methodik ist ebenso wie die plethysmographische von *Weber* zu kompliziert, um allgemein benützt zu werden. Daher empfiehlt *Matthes* als primitive Probe, vor und nach einer bestimmten körperlichen Arbeit zählen zu lassen und zu prüfen, wieviel Zahlen während eines Atemzuges ausgesprochen werden können; so ermittelt er die kardiale Dyspnöe. Wir haben in mehreren Fällen damit keinen Unterschied gesehen.

So erschien uns jede neue Methode zur Funktionsprobe bei Herzkranken der Nachprüfung wert. Wenn die Erfahrung auch schon recht alt ist, daß besonders bei Arhythmia perpetua einzelne Kammerkontraktionen so wenig kräftig sind, daß sie am Herzen wohl zu hören, aber als Pulswelle in der Peripherie nicht zu palpieren sind, so haben doch erst Amerikaner methodische Untersuchungen darüber angestellt, wie sich die Zahl der Herzschläge zu der der Radialispulse verhält. Sie nannten eine auftretende Differenz das „Pulsdefizit“. Zuerst haben 1912 *Robinson* und *Draper* im Rockfellerinstitut nichtveröffentlichte Versuche darüber angestellt. Erst 1914 haben *James* und *Hart* obige Idee verwertet und Befunde kurz publiziert. Die guten Erfahrungen veranlaßten *Lundsgaard*[1]), an der Klinik von *Knud Faber* (Kopenhagen) genauere Untersuchungen darüber namentlich bei Arhythmia perpetua anzustellen. Er zeigt darin die Wichtigkeit dieser leichten Untersuchungsmethode für die Diagnose, für die Therapie und auch für die Prognose: einmal quoad functionem: das P.-D. schwindet bei rechter Therapie, und dann auch quoad vitam: bleibt das P.-D. bestehen, so ist die Prognose ungünstig.

Wir prüften nun an etwa 50 organisch Herzkranken die Befunde nach und berichten darüber:

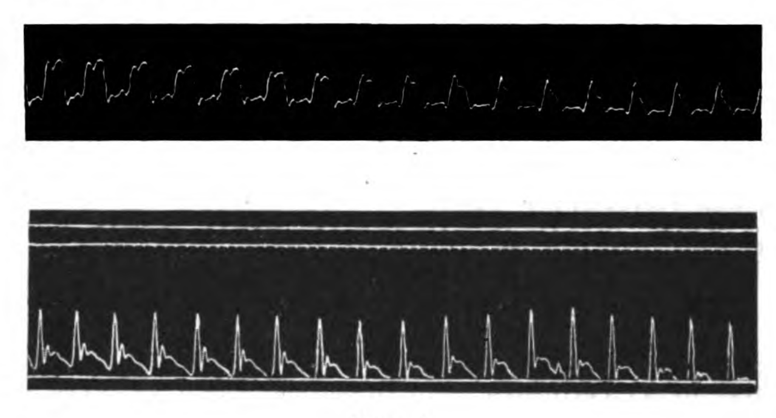
Zur Methodik bemerken wir, daß wir uns nach der Vorschrift von *Lundsgaard* richteten und immer der eine die Uhr und den Puls, der zweite mit einem *Schreiber*schen Stethoskop die Auscultation übernahm. Wir zählten in Ruhe 1 Minute, bei Atemstillstand, nach Aufsetzen, Treppensteigen nur $^1/_2$ Minute, da auch wir fanden, daß im Laufe von 1 Minute die Differenz oft sinkt. Da wir leider ein Elektrokardiogramm und einen *Jaquet*schen Polygraphen nicht hatten, so benutzten wir einen Kardiographen mit Pelotte und einen *Jaquet*schen Pulsschreiber mit $^1/_5$-Sekunden-Einteilung, nachdem wir beide auf gleiche Schnelligkeit mit Hilfe der Stoppuhr, Streifenlänge und Fünftelsekundenzählung an den Pulskurven geeicht hatten. Für die freundliche Überlassung beider Apparate danken wir Herrn Prof. *Garten*-Leipzig auch an dieser Stelle nochmals bestens.

Unsere Fälle haben wir nun in drei Tabellen untergebracht: Tabelle 1 ohne

[1]) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10.

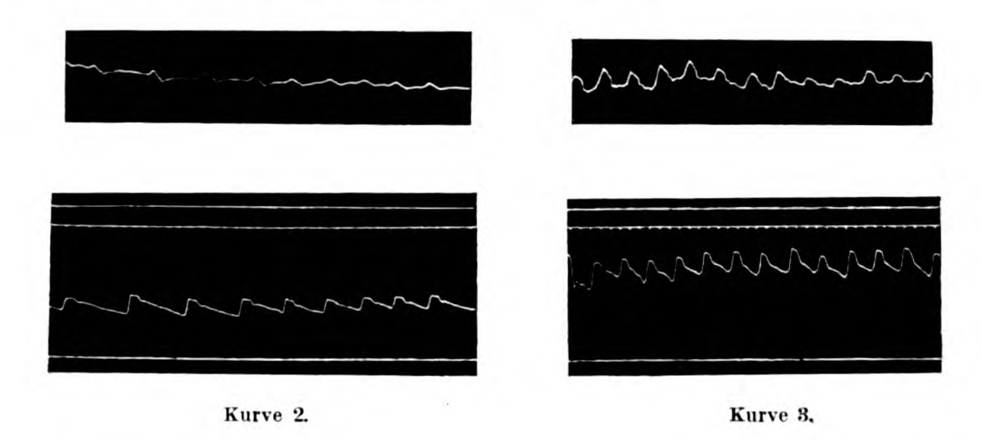


P.-D., Tabelle 2 mit dauerndem P.-D. und Tabelle 3 mit P.-D. nach Anstrengung. Um nun die Differenz zwischen Pulszahl und Herzkontraktionen mehr zu studieren, haben wir einzelne Fälle (nur Männer, da bei Frauen die Mammae beim Aufsetzen der Pelotte stören) genauer analysiert; aus der großen Zahl von Kurven führen wir einige Beispiele an.



Kurve 1.

Pat. L. (luische Aorteninsuffizienz Tabelle I F. 15): Dem schnellenden Puls entspricht auch ein schnellender Anstieg der Herzkurve, die Verdoppelung des Gipfels schwindet allmählich, der Abfall wird steiler, nachdem die mit den Versuchen verknüpfte psychische Erregung geschwunden ist, während die typischen Aortenpulse gleichbleiben; es besteht kein Pulsdefizit.



Kurve 2. Kurve 3.

Kurve 2 und 3 zeigen eine paroxysmale Tachykardie und eine dauernde Tachykardie bei einer Mitralstenose und bei einem Vitium congenitum bei einem Kinde. Bei Kurve 2 sieht man nach 4 normalen langsamen Schlägen 5 schnellere folgen, die am Herzen und am Puls gleichmäßig deutlich sind. Es besteht also auch hier kein Pulsdefizit.

Kurve 3 stellt ein Vitium congenitum, Pulmonalstenose mit Cyanose, Trommelschlegelfingern, großer Milz, Polyglobulie dar. Herz- und Pulskurve weisen dieselbe Schlagzahl auf, dauernd gegen 150. Bei Aufregung 170—180, eine Differenz war nicht festzustellen.

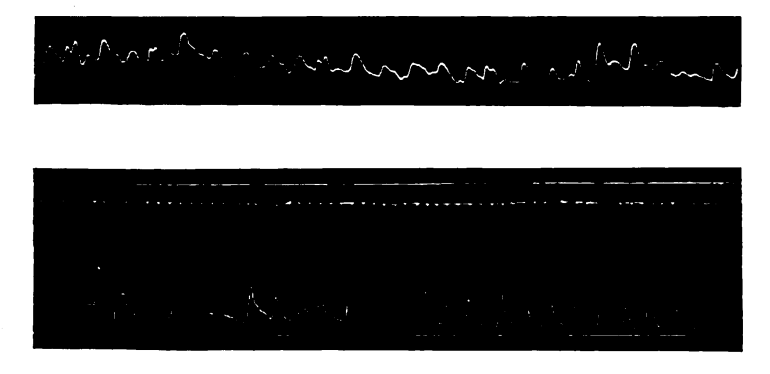


Diese Fälle, wie alle auf Tabelle 1 (siehe am Schluß) aufgeführten, sind Pat. mit organischen Herzfehlern, deutlichen Geräuschen ohne Pulsdefizit. Die Befunde sind meist röntgenologisch kontrolliert. Es befinden sich darunter 14 Mitralinsuffizienzen, 4 reine Aorteninsuffienzen, evtl. mit Aneurysma, eine kombinierte Mitral- und Aorteninsuffizienz, bei der sich röntgenologisch eine Mitralform fand, ferner 2 Kyphoskoliosenherzen, 2 Fälle von Myokarditis bei Arteriosklerose und schwerster Pneumonie und ein kongenitales Vitium.

Wir ließen nun bettlägerige Pat. 5—10 mal aufsetzen und fanden in 4 Fällen 2—8 Schläge, einmal sogar 14 Schläge weniger als in der Ruhe, einmal blieb die Zahl gleich und zweimal war die Schlagzahl um 4 und 26 in der Minute erhöht, ohne daß bei allen diesen Fällen ein Pulsdefizit nachweisbar war. Besonders erhöht war die Schlagzahl bei Kyphoskoliosen infolge großer Überlastung im kleinen Kreislauf und dadurch verminderten Schlagvolumens. Für die Verminderung der Schlagzahl gerade bei Arbeitsleistung könnte man eine Erhöhung der Belastung durch verlängerte Zeit für die Ventrikelfüllung annehmen und so die Verlangsamung der Herztätigkeit bei vermehrter Herzarbeit erklären. Wenn wir die Pat. im tiefsten Inspirium den Atem anhalten ließen, so fanden wir zweimal ein Gleichbleiben und dreimal eine Verminderung der Schlagzahl.

Interessant ist Fall 13, eine 16jährige Pat. mit schwerster Mitralstenose und abgelaufener Peri- und Myokarditis, die früher schwer dekompensiert war und öfters Gelenkrheumatismus mit Endokarditis durchgemacht hat: nach fünfmal Aufsetzen ging die Schlagzahl von 96 auf 88 zurück und stieg bei tiefster Inspiration von 96 auf 102, immer um 6 Schläge in der Minute, d. h. die Beschleunigung bei Einatmung ist normal (Sympathicus), während die Verlangsamung bei Arbeit dadurch erklärt werden kann, daß bei 96 Kontraktionen das Gesamtminutenschlagvolumen geringer ist als bei langsamerer Schlagfolge, bei 88 in der Minute.

In Tabelle 2 haben wir 18 Herzkranke mit meist beschleunigtem, arhythmischem Puls und dauerndem P.-D. zusammengestellt; es finden sich darunter 9 Pat. mit Myokarditis, 2 mit Mitralinsuffizienz und -stenose, 3 mit Aorteninsuffizienz, 1 mit Aorten- und Mitralinsuffizienz, eine Kyphoskoliose, 1 Basedow und 1 kongenitales Vitium. Die Größe des P.-D. schwankt zwischen 4 und 80 in der Minute, betrug bei der Basedowtachykardie sogar 152, da die Pat. zeitweise pulslos war. Interessant ist Fall 13, eine Aorteninsuffizienz mit einem P.-D. von 6 in der Minute bei einer Herzbeschleunigung von 104 in der Minute.



Kurve 4.

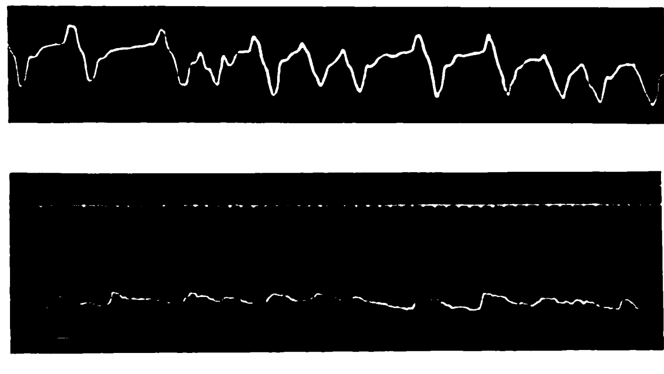
Kurve 4 stellt eine Extrasystolie vor, da nach *Lewis*, *Mackenzie*, *Romberg* und *Wenckebach* immer dann diese Störung vorliegt, wenn die Zeit zwischen einer Kontraktion und der der Extrasystole folgenden Kontraktion gleich ist einem

Zeitraum zwischen drei regelmäßigen Kontraktionen. Nach *Lundsgaard* soll aber die Herzaktion dabei entweder normal oder verlangsamt sein, während wir gerade bei diesem Fall deutliche Tachykardie und Extrasystolie fanden (die Prüfung nach Arbeitsleistung war wegen hochgradiger Dyspnöe unmöglich).

Wir konnten nun in den meisten Fällen mit den amerikanischen Autoren und *Lundsgaard* übereinstimmend finden, daß nach Arbeitsleistung das P.-D. zunimmt, z. B. Tabelle 2, Fall 1: in Ruhe beträgt das P.-D. 20, nach 10 Minuten Aufstand 30, nach Steigen einer Treppe 80 bei 150 Herzschlägen. Es besteht also sowohl eine Tachykardie und Tachysphygmie, bei geringer Anstrengung nehmen beide zu, die Herzaktion aber mehr, nach noch größerer Arbeit steigt die Tachykardie, während die Pulszahl als Zeichen schwerster Insuffizienz zur Norm abfällt.

Fall 4 zeigt bei tiefstem Inspirium eine deutliche Verlangsamung und ein Verschwinden des P.-D. Ebenso sahen wir bei Fall 16 nach Entwässerung und Beseitigung der Stauung unter Cadechol und Theophyllin ein Sinken der Herzaktion von 102 auf 84 und ein Verschwinden des P.-D. Nach dreimal Aufsetzen tritt jetzt kein neues P.-D. ein, sondern nur eine Pulsverlangsamung auf 78, so daß man zwar auf eine Besserung der Herzfunktion schließen darf, aber noch immer eine Insuffizienz bei geringer Überanstrengung droht. Das klinische Bild (Dyspnöe, Wohlgefühl im Bett, etwas vergrößerte Leber usw.) spricht ebenfalls dafür.

Einen ungünstigen Ausgang nahm Fall 14 (schwere Endokarditis der Aorta und Mitralis mit sehr erregter unregelmäßiger Herzaktion und Cor bovinum). Bei der Aufnahme betrug das Pulsdefizit in Ruhe 22, nach Digitalis und Chinidin etwa 8 Tage später 8 (92/84). Nach viermal Aufsetzen betrug das P.-D. wieder 20 als Zeichen sehr dubiöser Prognose. Nach kurzer Zeit trat Verschlimmerung ein und trotz Strophanthin und Campher intravenös erfolgte der Exitus. Am Tag zuvor betrug das P.-D. 52. Die Autopsie bestätigte die Diagnose. (Wir verzichten auf die kurvenmäßige Darstellung des Pulsdefizits und verweisen auf die Arbeit von *Lundsgaard*.)



Kurve 5.

Auf Kurve 5 (Tabelle 2, Fall 2) ist recht gut die völlige Unregelmäßigkeit der einzelnen Herzkontraktionen ersichtlich betreffs der Zeit und Größe; ebenso sieht man an der Radialiskurve kleine und kleinste Zacken, die als Pulsschlag nicht zu palpieren sind. Auf diese Weise ist die Entstehung des P.-D. zu erklären.

Endlich bleiben noch 7 Fälle übrig (Tab. 3), bei denen in Ruhe kein Pulsdefizit besteht, sondern erst nach Arbeitsleistung (Aufsetzen, Aufstehen oder Treppensteigen) ein Pulsdefizit eintritt. Darunter finden sich eine Myokarditis, 2 Kyphoskoliosen, 2 Mitralinsuffizienzen und partielle Herzblocks. Als typisches Beispiel erwähnen

wir Fall 2, der nach Steigen einer Treppe ein Pulsdefizit von 20 aufweist. Wir haben bei diesem im Lauf der Zeit schon viermal bei Überanstrengungen schwere Insuffizienzerscheinungen beobachtet und immer gesehen, daß auch zur Zeit des subjektiven Wohlbefindens die Pulsdifferenz als Zeichen einer „latenten Herzinsuffizienz" nachweisbar war. Entsprechend war Fall 4, von dem die Kurve 1 mit dem deutlichen Pulsus celer stammt. Nach zweimal Aufsetzen betrug das P.-D. 2, nach Umhergehen im Zimmer 14 (138/124). Weiterhin möchten wir die beiden letzten Fälle von partiellem Herzblock erwähnen. Während der 1. nach dem Schema von *Lewis*[1]) analysiert ist, wurde die Überleitungsstörung bei dem 2. Fall elektrokardiographisch in einem anderen Institut gesichert. Digitalisgaben (beim 1. Fall schon 0,3—0,4 Digipurat) provozierten die Unregelmäßigkeit, während die Pulszahl bei Fall 6 durch Ruhe, bei Fall 7 nach 2×3 Atropin 0,00005 höher und regelmäßig wurde und alle Beschwerden aufhörten. Beide zeigten nach Aufsetzen ein P.-D. geringen Grades von 4 und 8 als Zeichen dafür, daß doch bei subjektivem Wohlbefinden ohne alle manifesten Stauungserscheinungen die Gefahr einer Insuffizienz recht groß ist.

Wenn es uns auch bewußt ist, daß die Schwierigkeiten für die Diagnostik und Aufklärung der Herzunregelmäßigkeiten recht groß sind, so glauben wir doch mit *Magnus-Alsleben*[2]), daß auch der Praktiker durch Auscultation und Palpation einen Teil der Störungen der Herztätigkeit ohne alle komplizierten Apparate erkennen kann. Und so glauben auch wir in Übereinstimmung mit *Robinson-Draper*, *James-Hart* und *Lundsgaard* in der vergleichsweisen Zählung von Herzrhythmus und Pulszahl eine brauchbare und für die Praxis hinreichend genaue Methode zu besitzen, um eine latente „Herzinsuffizienz" bei organischen Herzkranken zu erkennen. Besonders die Fälle 6 und 7 in Tabelle 3 zeigen deutlich, welch hohe Bedeutung auch für die Prognose das Pulsdefizit hat[3]).

Zusammenfassend können wir sagen:

1. Die längst bekannte Differenz von Herzkontraktionen und Pulszahl, durch amerikanische Autoren und *Lundsgaard* systematisch durchgeprüft, ist ein Zeichen für Herzinsuffizienz manifester oder latenter Natur.

2. 25 Fälle von organischen Herzaffektionen, meist Vitia, zeigten kein Pulsdefizit.

3. Bei 18 schweren Herzmuskel- und Herzklappenaffektionen bestand dauerndes P.-D., schwankend von 4—120 in der Minute.

4. 7 Fälle zeigten, daß nach geringerer oder größerer Arbeit ein P.-D. bei latenter Herzinsuffizienz auftritt.

5. Verschwindet das P.-D. unter Ruhe und medikamentöser Behandlung völlig, so ist die Prognose gut, besonders, wenn auch nach Arbeit dann kein P.-D. wieder auftritt. Sinkt das P.-D. nur, so

---

[1]) Klinik der unregelmäßigen Herztätigkeit von *Thomas-Lewis*, übersetzt von *Wuth*, 2. Aufl., Leipzig 1922.

[2]) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1.

[3]) *Klewitz*, Klin. Wochenschr. **22/32**, S. 1611, bestätigte die Bedeutung des Pulsdefizits für Diagnose und Prognose bei Flimmerarhythmien.

Tabelle 1.

Nr.	Name	Diagnose	Bemerkungen	Apex	Radialis	P.D.
1	K.	Mitralinsuffizienz	in Ruhe	84	84	0
		Ischias	10 mal Aufsetzen	82	82	0
2	Sch.	Endokarditis	in Ruhe	92	92	0
		Hochgradige Ascites	Atempause	94	94	0
3	K.	Polyarthritis	in Ruhe	78	78	0
		Endokarditis	5 mal Aufsetzen	76	76	0
		Mitralinsuffizienz und Stenose	tiefstes Inspir.	72	72	0
4	S.	Mitralinsuffizienz und Stenose	in Ruhe	66	66	0
			tiefstes Inspir.	75	75	0
			5 mal Aufsetzen	66	66	0
5	E.	Mitralinsuffizienz	in Ruhe	60	60	0
			tiefstes Inspir.	60	60	0
6	F.	Endokarditis der Mitralis	in Ruhe	94	94	0
			tiefstes Inspir.	80	80	0
7	Th.	Arteriosklerose	in Ruhe	72	72	0
8	Sch.	Kyphoskoliose	in Ruhe	56	56	0
			10 mal Aufsetzen	68	68	0
9	H.	Mitralinsuffizienz und Stenose	tiefstes Inspir.	84	84	0
			10 mal Aufsetzen	84	84	0
			in Ruhe	82	82	0
10	H.	Mitralinsuffizienz und Stenose	in Ruhe	100	100	0
			tiefstes Inspir.	100	100	0
			10 mal Aufsetzen	104	104	0
11	L.	Kyphoskoliose	in Ruhe	90	90	0
			10 mal Aufsetzen	116	116	0
12	E.	Mitralinsuffizienz und Stenose	in Ruhe	124	124	0
13	A.	Mitralstenose, Perikarditis	in Ruhe	96	96	0
			tiefstes Inspir.	102	102	0
			5 mal Aufsetzen	88	88	0
14	D.	Mitralinsuffizienz und Stenose	in Ruhe	84	84	0
			5 mal Aufsetzen	70	70	0
15	L.	Aorteninsuffizienz, Aneurysma	in Ruhe	98	98	0
16	F.	Aorten- und Mitralfehler	in Ruhe	90	90	0
17	Fr.	Aorteninsuffizienz und Stenose	in Ruhe	94	94	0
			5 mal Aufsetzen	92	92	0
18	K.	Aorteninsuffizienz	in Ruhe	92	92	0
19	G.	Endokarditis, Mitralis	in Ruhe	112	112	0
20	L.	Pleuropericarditis tbc.,	in Ruhe	108	108	0
		Mitralstenose	tiefstes Inspir.	100	100	0
21	R.	Schwere Pneumonie	in Ruhe	112	112	0
22	B.	Mitralinsuffizienz und Stenose	in Ruhe	82	82	0
23	K.	Aorteninsuffizienz	in Ruhe	98	98	0
24	Sch.	Pulmonalstenose congen.	in Ruhe	150	150	0
			Erregung	76	76	0
25	M.	Aorteninsuffizienz, Aneurysma	in Ruhe	92	92	0

bleibt die Prognose dubiös oder schlecht (auch bei subjektivem Wohlbefinden).

6. Das P.-D. ist also zur Kontrolle der Diagnostik, besonders bei Arhythmien, Extrasystolien und partiellen Herzblocks, ferner zur Kontrolle der Therapie und besonders zur Auffindung latender Herzinsuffizienzen gut brauchbar.

Tabelle 2.

Nr.	Name	Diagnose	Bemerkungen	Apex	Radialis	P.D.
1	W.	Myokarditis, Endokarditis	in Ruhe	118	98	20
			10 mal Aufsetzen	138	108	30
			nach einer Treppe	150	70	80
2	K.	Mitralinsuffizienz und Stenose	im Sitzen	72	64	8
			nach einer Treppe	112	92	20
3	M.	Endokarditis, Myokarditis	in Ruhe nach Aufstand	89	64	25
			nach Nachtruhe	92	80	12
4	P.	Coronarsklerose, Myokarditis	in Ruhe	96	88	8
			nach 5 mal Aufsetzen	94	88	6
			nach 2 Minuten Ruhe	80	76	4
			tiefstes Inspir.	80	80	0
5	A.	Arteriosklerose	in Ruhe	88	84	4
6	R.	Aorteninsuffizienz u. Stenose	in Ruhe (nach 3 Tag †)	74	48	30
7	B.	Myokarditis, sek. Insuffizienz	in Ruhe	90	62	28
			nach 3 mal Aufsetzen	94	80	14
8	Sch.	Basedow Tachykardie	in Ruhe	176	140	30
			nach 5 mal Aufsetzen	200	48	152
9	G.	Myokarditis	in Ruhe	94	74	20
10	K.	Myokarditis	in Ruhe	94	90	4
			tiefstes Inspir.	104	100	4
			10 mal Aufsetzen	108	100	8
11	R.	Vitium congenitum	in Ruhe	118	112	6
			10 mal Aufsetzen	112	90	22
12	L.	Kyphoskoliose	in Ruhe	86	80	6
			5 mal Aufsetzen	94	86	8
13	H.	Aorteninsuffizienz	in Ruhe	104	98	6
14	L.	Aorten- und Mitralinsuffizienz	in Ruhe	82	60	22
			nach Digital. u. Chinidin	92	84	8
			tiefstes Inspir.	92	84	8
			4 mal Aufsetzen	112	92	20
			akute Verschlechterung	126	74	52
15	W.	Coronarsklerose	in Ruhe	144	110	34
16	G.	Aortitis luica	in Ruhe	102	98	4
		nach Cadechol u. Theophyll.	in Ruhe	84	84	0
			nach Aufsetzen	78	78	0
17	R.	Myokarditis	in Ruhe	126	88	38
18	H.	Mitralstenose und Insuffizienz	in Ruhe	102	94	8
			nach Aufsetzen	108	102	6



Tabelle 3.

Nr.	Name	Diagnose	Bemerkungen	Apex	Radialis	P.D.
1	H.	Myokarditis, Kyphoskoliose	in Ruhe	70	70	0
			2 Stunden Aufstand	80	80	0
			nach einer Treppe	76	68	8
2	S.	Kyphoskoliose	in Ruhe	96	96	0
			nach einer Treppe	136	116	20
3	M.	Nephritis, Sepsis, Mitralinsuff.	in Ruhe	40	40	0
			5 mal Aufsetzen	84	82	0
4	L.	Endokarditis, Mitral- und Aortenvitium	in Ruhe	90	90	0
			5 mal Aufsetzen	104	102	2
			nach Gehen im Zimmer	138	124	14
5	E.	Myokarditis	in Ruhe	120	120	0
			5 mal Aufsetzen	144	132	12
6	R.	Partieller Herzblock	in Ruhe	56	56	0
			nach Aufsetzen	72	64	8
7	Sch.	Partieller Herzblock	in Ruhe	52	52	0
			nach Aufsetzen	58	54	4

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Rostock [Direktor: Prof. Dr. *Hans Curschmann*].)

Untersuchungen über das Verhalten des proteolytischen Fermentes im Sputum und Urin im Verlaufe der Grippepneumonie.

Von

Otto Abraham.

(Eingegangen am 1. September 1922.)

Die immer wieder gemachte Beobachtung, die sich auch in der Grippeepidemie der vergangenen Wintermonate bestätigte, daß die Krisis resp. Lysis bei der Grippepneumonie im Gegensatz zu der typischen cropösen Pneumonie außerordentlich lange verzögert sein kann, veranlaßte mich auf Anregung Prof. *H. Curschmanns*, zu untersuchen, wie sich die proteolytischen Fermente bei der Lösung der Grippepneumonien verhielten.

A. Bittorf hatte seinerzeit Untersuchungen „Über die Verteilung des proteolytischen Leukocytenfermentes im Harn, Blut und Auswurf im Verlaufe der cropösen Pneumonie" angestellt. Durch einen Vergleich zwischen den dabei gewonnenen Ergebnissen und den Resultaten meiner entsprechenden Untersuchungen bei Grippepneumonien hoffte ich unter Umständen Differenzen zu erhalten, die zur Klärung der Frage nach der Verzögerung der Krisis resp. Lysis bei Grippepneumonie beitragen könnten.

Fr. v. Müller teilte 1902 auf dem Kongr. f. inn. Med. bereits mit, daß ein Fibrinflöckchen in frischem Eiter rasch aufgelöst wird, und erklärte diesen Vorgang mit dem Vorhandensein von Verdauungsfermenten in den polynucleären Leukocyten. Im Jahre 1903 fanden *Ascoli* und *Bezzola* ein während des Lösungsstadiums der cropösen Pneumonie auftretendes Antitrypsin im Blutserum, woraus sie auf einen Trypsingehalt des resorbierten pneumonischen Exudates schlossen. Mit absoluter Sicherheit haben dann 1906 *Ed. Müller* und *G. Jochmann* mit eigener Methode den Nachweis von Fermenten mit proteolytischer Verdauungseigenschaft in den Leukocyten geführt.

Diese Autoren stellten auch ebenso wie *Stern-Eppenstein* die Tatsache fest, daß proteolytische Eigenschaften nur den Leukocyten, nicht den Lymphocyten zukomme, gleichzeitig erwiesen sie den *tryptischen* Charakter des proteolytischen Leukocytenfermentes.

Das Ergebnis der Untersuchungen *Bittorfs* war folgendes:



Bei der cropösen Pneumonie fehlt im Sputum und Urin zur Zeit der roten Hepatisation das proteolytische Ferment vollkommen. Erst mit dem Beginne der Lösung des pneumonischen Exsudates tritt in den Lungenalveolen sowie in dem nun eitrig werdenden Sputum freies Ferment auf, dessen Wirkung durch die starken verdauenden Eigenschaften nachzuweisen ist. Dieselben Eigenarten im Auftreten zeigt das tryptische Ferment im Urin.

Außerdem machte *Bittorf* Untersuchungen über das Verhalten des Antifermentes im Blutserum, was mir aus äußeren Gründen bei unseren Patienten nicht möglich war. Ich mußte mich auf Sputum- und Urinuntersuchung beschränken.

Den Nachweis proteolytischer Fermente im Sputum führte ich dabei mit der von *Ed. Müller* und *G. Jochmann* angegebenen Methode.

Auf Löffler-Rinderblutserum-Agar wird mittels einer Platinöse das zu untersuchende Sputum unverändert und in steigender Verdünnung mit Aqua dest. tropfenweise aufgetragen. In einer Brutschranktemperatur von 50—60° C zeigt sich sodann auf den Löfflerplatten eventuell deutliche Dellenbildung als Wirkung des tryptischen Leukocytenfermentes, wobei je nach dem Grade der Verdaukraft des Sputums die Dauer und Intensität der Dellenbildung verschieden ist.

Als Gradmesser für die Verdaukraft habe ich bei meinen Versuchen folgende Ausdrücke gebraucht:

„schwach“ = unverdünnt, eben sichtbar verdaut.
„mäßig“ = unverdünnt, gut verdaut.
„deutlich“ = unverdünnt, stark verdaut, dagegen nicht in Verdünnung.
„gut“ = bei schwacher Verdünnung noch verdaut.
„stark“ = deutliche Dellenbildung durch ein um sein mindestens 15—20-faches verdünntes Sputum.

Die Untersuchung des Urins auf tryptische Fermente habe ich nach *Grützners* Vorgang ausgeführt. Eine Fibrinflocke wird für einige Stunden in den zu untersuchenden Urin gebracht und reißt dabei die proteolytischen Fermente an sich. Darauf wird die gut abgespülte Flocke in schwachalkalisch gemachtes Aquadest. geworfen, in dem dann das tryptische Ferment bei einer Brutschranktemperatur von 50—60° C innerhalb mehrerer Stunden seine verdauende Wirkung auf das Fibrin ausübt; dabei wird die Wirkung des im Urin gleichfalls enthaltenen peptischen Fermentes durch die Alkalescenz des Reaktionsmediums völlig ausgeschaltet.

Fall 1. B. Gr., 28jähriger Mann. Grippepneumonie des rechten Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
18. I.	dünnschleimig, stark blutig	nicht	nicht	38,8°
19. I.	zähschleimig, blutig, Eiterbröckel	„	gering	37,5°
20. I.	„ eitrig	schwach	gut	37,0°
23. I.	„ „	deutlich	„	36,5°
24. I.	„ „	„	„	36,5°
26. I.	„ mit Blutspuren	„	„	36,8°
28. I.	„ eitrig	gut	„	36,5°
30. I.	„ „	„	„	36‘5°



Ergebnis: Gleichzeitig mit der Entfieberung am 20. I. treten sowohl im Urin als auch im Sputum verdauende Fermente auf, deren Wirksamkeit im weiteren Verlaufe des Lösungsstadiums steigt.

Fall 2. A. Hi., 20 jähriger Mann. Grippepneumonie beider Unterlappen.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
16. I.	zähschleimig, blutig	nicht	gut	39,5°
18. I.	zäh, eitrig, blutig	deutlich	,,	37,5°
19. I.	zähschleimig, eitrig	,,	,,	37,0°
21. I.	dünnflüssig, eitrig	gut	,,	37,0°
23. I.	schleimig, eitrig, Blutspuren	deutlich	,,	36,5°
26. I.	zähschleimig, eitrig Blutspuren	stark	,,	36,5°
28. I.	,, ,, ,,	,,	,,	36,0°
30. I.	schleimig, eitrig, mit Blut	,,	,,	36,0°

Ergebnis: Der Urin zeigt gleiches Verhalten vor und nach der Entfieberung. Die proteolytische Wirkung des Sputumeiters tritt mit der Krisis auf und nimmt in den folgenden Tagen an Stärke zu. Geringe Blutspuren vermögen das lytische Ferment nicht zu hemmen.

Fall 3. A. Do., 21 jähriger Mann. Grippepneumonie des rechten Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
18. I.	eitrig	stark	gut	38,0°
20. I.	schleimig, eitrig	,,	,,	38,5°
21. I.	,, ,,	,,	,,	38,5°
23. I.	rein eitrig	,,	,,	38,5°
25. I.	,, ,,	,,	,,	37,5°
27. I.	,, ,,	,,	,,	39,0°
29. I.	schleimig, eitrig	,,	,,	38,5°
30. I.	,, ,,	,,	,,	37,0°
1. II.	,, ,,	,,	,,	38,0°

Ergebnis: Die Untersuchung auf proteolytische Fermente gibt sowohl im Urin als auch im Sputum von vornherein außerordentlich starke positive Ergebnisse, die bis zur Verlegung des Pat. in die Chirurgische Klinik anhielten (2. II.). Das Sputum war zumeist rein eitrig.

Fall 4. A. We., 39 jähriges Mädchen. Grippepneumonie des linken Unterlappen.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
19. I.	schleimig, etwas Blut, kein Eiter	nicht	gut	38,8°
21. I.	,, ,, ,,	,,	,,	37,2°
23. I.	zähschleimig, wenig eitrig	,,	,,	36,0°
25. I.	,, eitrig	mäßig	,,	36,5°

Ergebnis: Der Urin zeigt bei allen Untersuchungen in alkalischer Reaktion proteolytische Eigenschaften. Das Sputum ist in außerordentlich geringer Menge vorhanden, so daß die Versuche am 26. I. aufgegeben werden mußten. Die Entfieberung hat keinen Einfluß auf die proteolytische Wirkung des Sputums; diese bleibt bis zur Heilung der Pat. fast völlig aus.

Fall 5. M. Be., 35jährige Frau. Grippepneumonie des rechten und linken Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
16. I.	dünnschleimig, wenig eitrig	nicht	nicht	38,0°
19. I.	„ eitrig	„	„	37,0°
21. I.	„ stark eitrig	wenig	„	37,0°
23. I.	„ „ „	gut	„	37,0°
27. I.	schleimig, eitrig	stark	gut	37,0°
30. I.	„ „	„	„	37,0°

Ergebnis: Im Urin sind proteolytische Fermente erst 8 Tage nach der Entfieberung nachweisbar; auch das Verdauungsvermögen des Sputums setzt erst einige Tage nach der Krisis ein, nimmt aber dann regelmäßig an Intensität zu.

Fall 6. H. Le., 30jähriges Mädchen. Grippe. Beiderseitige Unterlappenpneumonie.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
16. I.	zähschleimig, rotfarben	nicht	nicht	37,5°
19. I.	dünnschleimig, mäßig eitrig, Blutspuren	mäßig	mäßig	38,3°
21. I.	dünnschleimig, eitrig mit Blutspuren	gut	gut	38,5°
23. I.	„ „ „ „	deutlich	kaum	38,8°
25. I.	schleimig, eitrig	„	„	39,3°
27. I.	„ wenig eitrig	gut	gut	39,0°

Ergebnis: Klinisch war die Lösung des Exsudates am 17. I. feststellbar, an diesem Tage auch Entfieberung, der erneute Temperaturanstieg am 19. I. entspricht dem Beginne der Pneumonie des linken Oberlappens. Nach der Entfieberung zeigt der Urin eine, wenn auch in den folgenden Tagen an Stärke unregelmäßige Verdaukraft. Auch das Sputum, welches vor der Krisis keinerlei proteolytische Eigenschaften zeigte, hat diese nachher in ausgesprochener Weise. Allerdings tritt in diesem Falle eine Steigerung der Verdaukraft im Verlaufe der Lösung nicht hervor, ist vielmehr einigen unregelmäßigen Schwankungen unterworfen.



Fall 7. H. Ka., 26jähriger Mann. Grippepneumonie des linken Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
24. I.	rein eitrig, etwas Blutspuren, grünlich	stark	nicht	38,5°
26. I.	dünnschleimig, eitrig	„	gut	37,0°
30. I.	eitrig, schleimig	„	„	36,8°
1. II.	„ „	„	„	36 9°
3. II.	zähschleimig, eitrig	gut	„	37,1°
5. II.	schleimig, eitrig	stark	„	37,0°

Ergebnis: Fermente im Urin sind erst nach der Entfieberung nachzuweisen. Schon einen Tag vor der Entfieberung, als ich meine Versuche an diesem Fall aufnahm, zeigte das Sputum außerordentlich starke proteolytische Wirkung auf die Löfflerplatte, die dann in unverminderter Stärke, bis zu etwa 20facher Verdünnung des Sputums fortbestand.

Fall 8. M. Sch., 49jährige Frau. Grippepneumonie des linken Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
28. I.	zähschleimig, kein Eiter, Blutspuren	nicht	gut	38,7°
31. I.	„ Eiterspuren	deutlich	„	37,0°
2. II.	„ eitrig, etwas blutig	schwach	nicht	36,8°
5. II.	schleimig, eitrig, blutig	stark	gut	37,1°
7. II.	schleimig, eitrig	„	„	37,0°
9. II.	kein Sputum mehr		„	37,0°

Ergebnis: Nach dem klinischen Befund trat die Lösung der Pneumonie am 30. I. ein. Am folgenden Tage konnte auch zuerst eine deutliche Verdaukraft des Sputums nachgewiesen werden. Der Urin zeigte schon vor der Lösung tryptische Fermente, dagegen fehlten sie einmal nach der Krisis.

Fall 9. W. Fe., 27jähriger Mann. Grippe. Abklingende Pneumonie des rechten Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
2. II.	schleimig, blutig, eitrig	nicht	gut	36,9°
3. II.	dünnschleimig, eitrig, mit Blutspuren	„	„	36,6°
5. II.	„ eitrig, ohne Blutspur.	gut	„	36,8°
7. II.	kein Auswurf mehr		„	36,6°

Ergebnis: Pat. kommt ohne Fieber, bereits im Stadium der Lösung, zur Beobachtung. Der Urin enthält bei sämtlichen Untersuchungen proteolytische Fermente. Das Sputum ist stets nur in äußerst geringer Menge vorhanden, was die Versuche erschwert, und enthält nur am 5. II., als ihm kein Blut mehr beigemischt war, nachweisbare tryptische Fermente.



Fall 10. F. Ho., 28jähriger Mann. Grippepneumonie des linken Unterlappens.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
5. II.	dünnschleimig, mit großen glasigen Schleimknollen	nicht	nicht	39,8°
7. II.	zähschleimig, wenig eitrig	„	„	38,3°
9. II.	„ „ „	„	„	37,8°
11. II.	„ „ „	deutlich	gut	37,0°
14. II.	„ „ „	„	nicht	37,0°

Ergebnis: Pseudokrise am 8. II. (36,5°). Nach der Krise (10. II.) weist der Urin zunächst tryptische Fermente auf, die aber in den nächsten Tagen verschwinden. Das Sputum hat vom Tage der Entfieberung an Verdauungseigenschaft, die es beibehält. Die Pseudokrise hat kein Auftreten von proteolytischen Fermenten zur Folge.

Fall 11. E. La., 43jähriger Mann. Grippepneumonie beider Unterlappen.

Datum	Sputum		Urin	Temperatur
	Aussehen	Verdaukraft	Verdaukraft	
5. II.	dünnschleimig, intensiv gelb	nicht	nicht	38,9°
8. II.	„ wenig eitrig	„	„	36,7°
9. II.	schleimig, eitrig	sehr schwach	„	37,0°
12. II.	rostbraun	„ „	„	36,5°
14, II.	dünnschleimig, stark eitrig	deutlich	„	36,9°

Ergebnis: Der Urin verdaut gelegentlich vor wie nach der Krise, jedoch nicht in irgendwelcher gesetzmäßigen Weise. Das Sputum dagegen zeigt bei der Lösung der Pneumonie auftretende und sich in ihrem weiteren Verlaufe steigernde Verdaukraft.

Neben diesen Untersuchungen an den wiedergegebenen Fällen stellte ich noch folgende *Kontrollversuche* an:

Zunächst prüfte ich in 15 Fällen die normalen Urine gesunder Menschen verschiedener Konzentration und Beschaffenheit auf tryptische, proteolytische Fermente mit dem Ergebnis, daß auch dieser normale Urin die Fibrinflocke in alkalischer Lösung dreimal zu verdauen vermochte. Dieser für die Bewertung der Fermentuntersuchung im Harn wichtige Befund steht dem von *Bittorf* entgegen, nach dem nur der „Lösungsharn" bei Pneumonie oder leukocytenhaltiger Urin tryptische Fermente enthalten soll. *Bittorf* hatte seinerzeit nur die Anwesenheit von peptischen Fermenten im Urin Gesunder konstatiert und zugegeben; es ist jedoch nicht einzusehen, weshalb das normalerweise im

Pankreas gebildete Trypsin nicht ebenso im Urin wiedererscheinen sollte wie das von der Magenschleimhaut sezernierte Pepsin.

Die Untersuchung des eitrigen Sputums bei Bronchitis, Lungengangrän und offener Lungentuberkulose auf proteolytische Fermentwirkung hatte in jedem Falle ein positives Ergebnis. Aus diesen Befunden scheint hervorzugehen, daß die Proteolyse *nur von dem Eitergehalt des Sputums* abhängig ist und nur insofern etwas mit der Lösung des Exsudates zu tun hat. Ich ziehe daraus folgenden Schluß: Überall dort, wo Leukocyteneiter gefunden wird, hat derselbe auch proteolytische Fähigkeit, es sei denn, daß seine Fermente durch Antifermente gehemmt werden. Damit aber dürfte sich in Zukunft das Suchen nach Fermenten in nicht eitrigem Sputum erübrigen, während man es im eitrigen Sputum ohne weiteres erwarten darf.

Bei Untersuchungen über die hemmende Kraft normalen Blutserums auf die proteolytische Leukocytenwirkung kam ich zu demselben Resultat wie *Müller-Jochmann* und *Bittorf*, daß nämlich normales Blutserum, welches einem Sputum mit nachgewiesen proteolytischer Wirkung zugesetzt ist, diese Wirkung aufhebt, während sie in Kontrollversuchen mit Aqua dest. - Zusatz bestehen bleibt. Dies traf sowohl für Grippepneumonie-Sputum als auch für dasjenige der Lungengangrän, der Bronchitis und der Tuberkulose zu.

In Zusammenfassung der von mir angestellten Untersuchungen von Sputum und Urin auf proteolytische tryptische Fermente an den 11 wiedergegebenen Fällen komme ich zu dem Ergebnis, *daß in der Tat vor der Entfieberung der Patienten das Sputum keinertei Verdauungseigenschaften auf die Löfflerplatte entfaltet, daß eine solche vielmehr erst nach der Lysis oder Krisis mit großer Gesetzmäßigkeit in Erscheinung tritt und sich in den folgenden Tagen zu steigern pflegt.* Dabei möchte ich nochmals bemerken, daß diese Eigenschaft des Sputums stets dem Gehalt desselben an Eiter etwa parallel ging.

Das Verhalten des Urins läuft in seiner tryptischen Verdauwirkung der des Sputums nicht immer parallel. Es zeigen vielmehr die Ergebnisse meiner Untersuchungen an Pneumonikerharn und die Gegenproben am Urin Gesunder so große Unregelmäßigkeiten, insbesondere die Anwesenheit tryptischen Fermentes auch im normalen Urin, daß daraus eine sichere Deutung auf das gesetzmäßige Auftreten von tryptischen Fermenten im Urin von Grippepneumonikern während der Lysis nicht zulässig ist.

Von einer Differenz in der Bildung proteolytischer Fermente bei den Grippepneumonien einerseits und den croupösen Pneumonien andererseits kann nach meinen Feststellungen nun allerdings keine Rede sein, statt dessen aber hoffe ich mit meinen Untersuchungen erwiesen zu haben — was ich ja bereits oben ausführte —, daß das

Auftreten proteolytischer Fermente im Sputum an das Erscheinen von Leukocyten bzw. Eiter gebunden ist. Man kann somit in Zukunft die Gegenwart der proteolytischen Fermente im Sputum am Vorhandensein von Eiter erkennen, und komplizierte Untersuchungsmethoden erübrigen sich damit.

Literatur.

Fried. Müller, im Kongreß für innere Medizin. — *Ascoli* und *Bezzola*, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — *Ed. Müller* und *G. Jochmann*, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 29, 31, 41. — *Ed. Müller*, Dtsch. Arch. f. inn. Med. **91**, 291. — *A. Bittorf*, ebenda S. 212.



(Aus der medizinischen Klinik der Universität Basel [Vorsteher: Prof. *R. Staehelin*].)

Der Blutzucker im höheren Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung der alimentären Hyperglykämie.

Von

Dr. A. Punschel.

(Eingegangen am 12. September 1922.)

I.

Der Zucker wurde, wie *Bang* in seiner Abhandlung über Blutzucker mitteilt, bis zum Jahre 1827 als ein dem tierischen Organismus körperfremder Stoff angesehen, der ausschließlich von Pflanzen gebildet werden könne. Um diese Auffassung mit der Tatsache, daß beim Diabetes Glykosurie besteht, in Einklang zu bringen, wurde angenommen, daß unter pathologischen Verhältnissen auch der tierische Organismus unter Umständen Zucker bilden könne.

Von *Tiedemann* und *Gmelin* wurde 1831 gezeigt, daß bei der Verdauung aus stärkehaltigen Nährstoffen im Darm Zucker entstehe, der auch unter physiologischen Verhältnissen ins Blut übergehen könne. Aber erst 1847 kam die Vermutung auf, der Harnzucker könne aus dem Blute stammen, eine Vermutung, der anfangs energisch widersprochen wurde, da viele namhafte Forscher beim Diabetes keinen Blutzucker nachweisen konnten. Die Fähigkeit Zucker zu bilden wurde dem tierischen Organismus nach wie vor abgesprochen.

Ein Jahr später fand *Claude Bernard* bei ausschließlich mit Fleisch gefütterten Hunden im Blutserum des rechten Herzens Zucker. Somit erschien die Annahme notwendig, daß auch der tierische Organismus unter physiologischen Verhältnissen Zucker zu bilden imstande sei. Die Zuckerbildung wurde von *Claude Bernard* in die Leber verlegt.

Entsprechend der damals allgemein herrschenden Ansicht (*Lavoisier*), daß die Verbrennung ausschließlich in der Lunge vor sich gehe, nahm *Claude Bernard* zunächst an, daß bloß das Gefäßgebiet zwischen dieser und der Leber zuckerhaltig, das übrige Blut jedoch zuckerfrei sei. Allen gegenteiligen Angaben anderer Autoren (*Fingier*) wurde energisch widersprochen. Mit Entdeckung des Glykogens 1857 durch *Claude Bernard* erschien die zuckerbildende Funktion der Leber verständlich. Die Annahme *Claude Bernards*, daß sowohl die Zuckerbildung, als auch

die Zuckerverbrennung durch das Zentralnervensystem reguliert werden müsse, führte diesen Forscher zur Entdeckung des Zuckerstiches.

Die Behauptung *Chauveaus*, daß das Blut aller Gefäßbezirke auch unter physiologischen Verhältnissen stets Zucker enthalte, wurde lange stark angefeindet, bevor sie allgemeine Anerkennung fand.

Nachdem sich diese Erkenntnis durchgerungen hatte, glaubte man einen *konstanten Blutzuckergehalt* annehmen zu müssen. Dann zeigte sich aber, daß auch unter physiologischen Verhältnissen Schwankungen vorkommen können. Schaltet man jedoch alle Momente, die hier eine Rolle spielen, möglichst aus, so gelangt man zu Blutzuckerwerten, die in recht engen Grenzen schwanken, wie die von den verschiedenen Autoren angegebenen Normalwerte, die hier in Tabellenform wiedergegeben sind, zeigen:

Tabelle I. Normalblutzuckerwerte.

Autor	Grenzwerte	Durchschnitt	Zahl d. Fälle	Methodik	Bemerkungen
Naunyn	0,07—0,10	0,080	4	Abeles	—
Klemperer	0,08—0,11	—	—	—	—
Liefmann und Stern	0,065—0,105	0,086	20	Knapp	—
Weiland	0,077—0,101	0,090	6	Knapp	—
Hollinger	0,065—0,100	0,090	10	Knapp	—
Hollinger	0,068—0,089	0,080	5	Knapp	—
Tachau	0,064—0,088	0,083	16	Knapp-Tachau	Alter: 16—54 J.
Tachau	0,061—0,084	0,078	—	Knapp-Tachau	Bezogen auf Gewichtseinh.
Frank und Bretschneider	0,070—0,110	0,084	4	Bertrand	Im Plasma
Frank	0,08—0,11	0,095	15	Bertrand	Im Plasma
Frank	0,098—0,102	—	3	Bertrand	do. Greise 76 J. alt
Rolly und Oppermann	0,062—0,088	0,076	14	Bertrand	Nüchtern, gesund
Rolly und Oppermann	0,078—0,107	0,096	—	Bertrand	Im Plasma
Grigault, Brodin & Buzand	0,088—0,105	0,096	13	Bertrand	—
S. P. Swart	0,06—0,11	—	—	Bertrand	—
Kowarski	0,05—0,11	—	—	Kowarski	—
S. Strouse	0,04—0,12	0,084	61	Kowarski-Strouse	—
Schirokauer	0,072—0,120	0,103	25	Bertrand-Möckel-Frank	Im Serum
I. Bang	0,10—0,11	—	3	Bang-Micro	—
Leire	0,06—0,11	0,090	17	Bang-Micro	—
Schumm und Hegler	0,073—0,116	0,092	22	Bang	—
Thannhauser und Pfitzner	0,07—0,09	0,08	3	Bang	Normale



Tabelle I. **Normalblutzuckerwerte. (Fortsetzung.)**

Autor	Grenzwerte	Durchschnitt	Zahl d. Fälle	Methodik	Bemerkungen
Bing u. Windelör	0,06—0,113	0,096	16	Bang-Micro	—
Ryser	0,063—0,105	0,086	21	Bang-Asher	Gesunde
Bing u. Jacobsen	0,06—0,12	0,099	16	Bang-Micro	do. Nüchtern
A. Th. Jacobsen	0,083—0,128	0,101	14	Bang-Micro	Nüchtern
M. Elzas	0,080—0,115	0,100	25	Bang	do. Normale
H. Staub	0,073—0,113	0,096	55	Bang-Micro	do. do.
Hollinger	0,076—0,100	90,01	5	Lehmann, modifiz.	—
Forschbach u. Severin	0,06—0,09	—	—	Forschbach u. Severin	—
W. Benningson	0,063—0,100	0,0875	—	do.	Volumprozent
W. Benningson	0,06—0,096	0,0833	—	do.	Gewichtsprozent
Taylor u. Hulton	0,05—0,150	—	—	—	—
Levis u. Benedict	0,09—0,11	—	—	Picrat-Colorimetrie	—
A. O. Gettler u. W. Bauer	0,050—0,130	0,088	29	do.	3h n. Frühstück
Myers u. Bailay	0,09—0,11	—	—	Picrat-Colorimetrie	—
Salomon	0,09—0,12	—	12	do.	Ges., 17—18 J. a.
Salomon	0,07—0,12	—	20	do.	Gesunde u. Geheilte, 20—48 J.
Salomon	0,08—0,15	—	10	do.	Altersschwäche o. bes. Erschein.
Wacker	0,12—0,18	—	—	Wacker	—
Watermann	—	0,100	6	Wacker-Waterman	—
Reicher u. Stein	0,09—0,15	—	—	Reicher u. Stein	—

Soweit aus den Arbeiten ersichtlich, wurde bei den Autoren, die das Blut morgens nüchternen Versuchspersonen entnahmen, diese Tatsache besonders vermerkt. Einige Autoren entnahmen das Blut einige Stunden nach einer kohlenhydrathaltigen, aber zuckerfreien Mahlzeit. Eine wesentliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch die Nahrungsaufnahme ist jedoch in keinem der angeführten Fälle mehr anzunehmen.

II.

Unter den Faktoren, denen *physiologischer*weise ein Einfluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels zukommt, sind zu erwähnen:

1. das Geschlecht;
2. die Muskelarbeit;
3. die Temperatur des umgebenden Mediums;
4. psychische Erregungen;
5. der alimentäre Faktor;
6. das Lebensalter.

1. *Das Geschlecht* scheint den Blutzuckergehalt für gewöhnlich in keiner Weise zu beeinflussen. Doch können bei Frauen während der Gravidität, Lactation und im Wochenbett von der Norm abweichende Verhältnisse angetroffen werden.

Beim Harnzucker stillender Frauen handelt es sich, wie *F. Hofmeister* und *P. Kaltenbach* nachweisen konnten, um Milchzucker. Von *Noorden* und *Zuelzer* konnten die Lactosurie durch Glucosezufuhr steigern.

Während der Gravidität wurde eine herabgesetzte Toleranz für Kohlenhydrate gefunden (*V. Jaksch*, *Lanz*, *Hofbauer*, *Payer* u. a.).

H. Schröder, *Reichenstein*, *Bartels* u. a. fanden die Toleranz für Lävulose bei Graviden herabgesetzt. Da nun seit den Arbeiten von *Sachs* und *Strauß* eine herabgesetzte Toleranz für Lävulose als Ausdruck einer Leberschädigung angesehen wurde, lag es nahe anzunehmen, daß die Leber während der Gravidität eine Schädigung erfahre.

Es war besonders *Hofbauer*, der diese Ansicht vertrat, hauptsächlich nachdem er auf Grund seiner Versuche die Überzeugung gewann, daß während der Gravidität sichtbare Leberveränderungen beobachtet werden könnten.

Die Befunde *Hofbauers* konnten von anderen Autoren *nicht* (*Heynemann*, *Landsberg* u. a.) oder bloß zum Teil bestätigt werden.

Von einer Reihe von Autoren wurde daher auch an einen Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion gedacht, was um so mehr berechtigt erscheint, als bei der Gravidität oft eine Hypertrophie dieser Organe, besonders der Hypophyse, Thyreoidea und Nebennieren beobachtet werden kann.

Nachdem in neuerer Zeit die Wichtigkeit der Blutzuckeruntersuchung für das Erkennen von Stoffwechselstörungen einwandfrei dargetan worden ist, wurden auch bei Graviden zahlreiche Blutzuckerbestimmungen vorgenommen.

Diese Versuche führten zu übereinstimmenden Ergebnissen, daß der Blutzuckergehalt bei Graviden eher vermindert ist und daß bloß während des Geburtsaktes oder kurz vor- bzw. nachher erhöhte Werte gefunden werden können.

Auch die Schlüsse, die aus diesem Verhalten gezogen wurden, sind im allgemeinen übereinstimmende: Es handle sich bei der während der Gravidität relativ oft beobachteten Zuckerausscheidung bloß in den seltensten Fällen um eine Störung des *Kohlenhydratstoffwechsels*; der Grund der Schwangerschaftsglykosurie sei in einer *abnormen Durchlässigkeit der Nieren* für Glucose zu suchen.

Nach *F. Frank* und *M. Nothmann* hat die renale Genese der spontanen und artificiellen Schwangerschaftsglykosurie als erwiesen zu gelten, und zwar trete dieser Zustand so konstant und so früh auf, daß man in der Lage sei, daraus die Frühdiagnose einer Gravidität zu stellen, zu einer

Zeit, wo die gynäkologische Untersuchung noch gar keine Anhaltspunkte dafür bietet. Diese Autoren haben 30 gravide Frauen der ersten 3 Monate untersucht und bei allen nach Zufuhr von 100 g Glucose Harnzucker nachgewiesen.

Die alimentäre Hyperglykämie erschien bei Graviden nie größer als bei Nichtgraviden. Der Schwellenwert, der nach *Frank* 0,19% betrage, sei nie überschritten worden und doch sei im Gegensatz zu Nichtgraviden Zucker im Harne ausgeschieden worden.

Andererseits warnt *v. Noorden* vor einer solchen Verallgemeinerung, da die von *Porges* und *Novak* gefundene ausgesprochene Neigung der Graviden zur Acidämie sich aus der einfachen Durchlässigkeit der Nieren für Traubenzucker nicht erklären ließe und mit großer Bestimmtheit auf Anomalien im hepatischen Zentrum des Zuckerhaushaltes hinweise.

Die Menstruation scheint aufs Blutzuckerniveau ohne Einfluß zu sein (*Benthin*), ebenso die Blutung post abortum, ausgenommen in den Fällen, wo die Blutung stark und kurzdauernd ist. Hier kann es zu einer Ausschwemmung von Zucker ins Blut kommen. Bei starken langdauernden Blutungen nimmt *Benthin* eine Erlahmung der Zuckerproduktion an.

Übereinstimmend konnten in neuerer Zeit einige Autoren nachweisen, daß der Blutzuckergehalt in den letzten Graviditätsmonaten abnimmt, was von einigen Autoren (*Benthin*, *Bergsma*) mit der zunehmenden Belastung der Nieren in Verbindung gesetzt wird.

Während der Wehentätigkeit und oft auch kurz nachher werden die Blutzuckerwerte meist erhöht gefunden. *Benthin* führt diese Hyperglykämie auf die angestrengte Muskeltätigkeit zurück.

Zur Erläuterung des soeben Gesagten seien die Befunde einiger Autoren in tabellarischer Form (siehe Tab. II, S. 258) wiedergegeben.

2. Nach ermüdender *Muskelarbeit* fand *Weiland* hypoglykämische Blutzuckerwerte.

Andere Forscher konnten diese Befunde bisher nicht eindeutig bestätigen. Es erwies sich, daß die Versuchspersonen nach Muskelarbeit sogar leicht hyperglykämische Blutzuckerwerte aufweisen können.

Gestützt auf die Versuche *Bürgers* vertritt *v. Noorden* die Ansicht, daß die ermüdende Muskelarbeit zunächst anregend auf die Blutzuckerproduktion wirke, um später zu einer Lähmung dieser Funktion zu führen.

In neuester Zeit haben *Brösamlen* und *Sterkel* an Hand von Reihenbestimmungen mit der *Bang*schen Mikromethode zeigen können, daß ermüdende Muskelarbeit eine Abnahme des Blutzuckergehaltes zur Folge hat, daß jedoch eine rasch vorübergehende Hyperglykämie dem Sinken der Blutzuckerwerte vorangehen kann.



Tabelle II.
Blutzuckerwerte während der Gravidität, im Wochenbett usw.

Zustand der Frau	Autor	Grenzwerte	Mittelwert	Zahl der Fälle	Methodik
Gesund, ausgeruht nüchtern, sexuell indifferent.	Benthin	0,061—0,118	0,082	20	Knapp-Tachau
do	Benthin	0,064—0,087	0,081	9	Knapp—Tachau
Gesunde Gravide.	Ryser	0,05—0,12	0.08	45	Bang-Micro.
Gravide.	C. Maasse u. Tachau	0,072—0,075	0,0735	2	Polarisation.
Gravide.	C. Maasse u. Tachau	0,074—0,0765	0,0753	2	Knapp-Tachau
Gravide.	Benthin.	0,054—0,096	0,069	10	Knapp-Tachau
Gravide.	Schirokauer	0,085—0,112	—	4	Bertrand-Möckel-Frank.
Gravide.	Neubauer u. Novak	0,041—0,088	—	—	Pflüger-Allihn
Gravide, 3—21 Tage ante partum.	Benthin	0,051—0,095	0,070	11	Knapp-Tachau
Gravide, 11Std.bis54 Tage ante part. (z.T. nicht nücht.).	Bergsma	0,065—0,136	0,0956	30	Möckel-Frank
Während der Geburt.	Bergsma	0,083—0,205	0,124	21	Möckel Frank
Zl. unmittelbar ante, bezw. post part.	Benthin	0,059—0,156	0,095	20	Knapp-Tachau
2—10 Tage post p.	Bergsma	0,065—0,134	0,094	23	Möckel-Frank
3—27 Tage post p.	Benthin	0,059—0,092	0,074	20	Knapp-Tachau
Menses.	Benthin	0,067—0,123	0,087	9	Knapp-Tachau
Menses.	Benthin	0,079—0,147	0,107	10	Knapp-Tachau
Blutung post abort.	Benthin	0,049—0,167	0,095	12	Knapp-Tachau
Blutung post abort.	Benthin	0,077—0,213	0,128	12	Lehmann-Maquenne

Aus der Tatsache, daß Muskelarbeit den Zuckergehalt des Blutes zu alterieren imstande ist, ergibt sich für uns die Notwendigkeit, bei unseren Versuchspersonen jede körperliche Anstrengung sorgfältig auszuschalten.

3. Der Einfluß der *Temperatur des umgebenden Mediums* auf den Blutzuckergehalt darf nach Angaben verschiedener Autoren als zurecht bestehend angenommen werden.

Beim Warmblüter, der keinen Winterschlaf eingeht, also auch beim Menschen, wäre mit abnehmender Außentemperatur, des erhöhten Stoffumsatzes wegen, theoretisch eine Steigerung der Blutzuckerwerte zu postulieren.

Die Angaben der meisten Autoren scheinen diese Auffassung zu bestätigen. Ganz abgeklärt erscheinen diese Verhältnisse jedoch nicht, da auch gegenteilige Versuchsergebnisse veröffentlicht worden sind.

Da es sich bei Versuchen an Menschen im allgemeinen nicht um einen dauernden Aufenthalt in sehr hoch oder tief temperierten Lokalen



handelt, hat diese Frage für uns bloß theoretisches Interesse, ebenso wie die Angaben einiger Autoren, daß auch die Höhe des Luftdruckes auf den Blutzuckergehalt nicht ganz ohne Einfluß ist.

4. *Die psychischen Erregungen* sind von den gröberen Insulten (Piqûre), die das Zentralnervensystem bei Krankheiten und Unfällen erleiden kann nach *Bang* bloß quantitativ verschieden, sie sind weniger eingreifend, daher auch in ihrer Wirkung schwächer und von kürzerer Dauer. Daß jedoch auch eine einfache psychische Erregung zu Alterationen auf dem Gebiete des Kohlenhydratstoffwechsels führen kann, darauf weisen die Versuche, die *Cannon, Stohl* und *Wright* an Katzen anstellten, hin. Diese Autoren sahen bei ihren Versuchstieren, die sie festgebunden, oder in einen Käfig eingesperrt, durch Hunde anbellen ließen und dadurch in Erregung versetzten, Glykosurie auftreten.

Damit fände auch der von *Böhm* und *Hoffmann* geprägte Begriff des Fesselungsdiabetes seine Erklärung.

Auch beim Menschen ist, wie *Bang* angibt, nach psychischen Erregungen Glykosurie und Hyperglykämie beobachtet worden.

So fanden z. B. *O. Folin, W. Denis* und *W. G. Smellie* bei 17% von Studenten vor dem Examen eine transitorische Glykosurie.

Auch die Aderlaßhyperglykämie wollen einige Autoren als psychogen bedingt aufgefaßt wissen. Es wäre leicht möglich, daß die Versuchspersonen durch die Erwartung eines schmerzhaften Eingriffes in psychische Erregung versetzt würden, die ihrerseits eine Hyperglykämie zur Folge hätte.

5. Dem *alimentären Faktor* wird von einer Reihe von Autoren größeres Gewicht beigelegt, während andere einen Einfluß selbst hoher Zuckergaben auf den Blutzuckergehalt auf Grund ihrer Versuche glauben negieren zu müssen. In tabellarischer Form (Tab. III) sollen zunächst die Resultate einiger Autoren angeführt werden, bevor auf den Grund dieser divergierenden Auffassungen der verschiedenen Forscher eingegangen wird.

Um die Einwirkung der enteralen Zufuhr von Kohlenhydraten auf den Blutzuckerspiegel studieren zu können, müssen die Versuchsbedingungen so gewählt werden, daß alle Momente, die schon an und für sich eine Hyperglykämie bedingen können, oder aber einer entstehenden Hyperglykämie entgegenzuwirken, nach Möglichkeit ausgeschaltet werden.

Als *Liefmann* und *Stern*, denen wir die so wertvollen Angaben über die Normalblutzuckerwerte verdanken, als erste beim Menschen Versuche über alimentäre Hyperglykämie anstellten, konnten sie nicht die ganze Wirksamkeit derselben zur Darstellung bringen, wahrscheinlich, weil sie das Blut zur Untersuchung erst entnahmen, als die Hyperglykämie schon im Abklingen war oder sogar einer Hypoglykämie Platz gemacht hatte.

Sicher zu spät untersuchte *Bönninger* das Blut, das er erst 3 Stunden



Tabelle III. Hyperglykämie nach oraler Glucosezufuhr.

Autor	N.-W.	5′	15′	30′	45′	1h	15′	30′	2h	30′	3h	4h	U. Z.	Glukose-menge g	Zahl der Fälle
Liefmann u. Stern	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69	100	1
Liefmann u. Stern	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	98	200	1
Baudouin	108	—	—	—	—	133	—	—	131	—	—	—	—	150	6
Frank (im Plasma)	90	—	—	—	—	120	—	—	90	—	—	—	—	100	7
Frank (im Plasma)	100	—	—	—	—	210	—	—	120	—	—	—	—	200	1
Wacker	156	—	—	—	—	—	164	—	—	—	—	—	—	125	1
Wacker	150	—	—	—	—	—	210	—	—	—	—	—	—	160	1
Tachau	78	—	—	—	—	86	—	—	—	—	—	—	—	100	19
Leire	80	—	100	—	150	140	—	—	120	—	—	—	—	100	1
Leire	70	—	—	140	—	160	—	—	100	—	90	—	—	150	1
Jacobsen (im Mittel)	101	111	153	157	166	134	—	133	117	96	102	60	—	100	14
Reicher und Stein	90—150	—	—	—	—	bis 250	—	—	ab-sinken	—	z. T. sub-norm.	—	—	100	15
Taylor und Hulton	94	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	102	—	200	25
Taylor und Hulton	103	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	132	—	300	9
Taylor und Hulton	101	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	102	—	400	6
Staub	95	104 *)	114 *)	121	117	103	91	92	—	—	—	—	—	20	10

N-W. bedeutet Nüchternwert. U. Z. = Unbestimmte Zeit.

Unbestimmte Zeit nach der oralen Glucosezufuhr untersuchten bloß *Liefmann* und *Stern* das Blut ihrer Versuchspersonen.

nach oraler Verabreichung von 150 g Glucose entnahm. Sein Wert von 0,053% Blutzucker entspricht somit der Hypoglykämie, die sich im Gefolge einer alimentären Steigerung des Blutzuckerspiegels so oft einstellt.

Frank erklärte diese Erscheinung mit einer Überfunktion der Leber, die dem Pfortaderblut mehr Zucker entnähme, als der vom Darm zugeführten Menge entspricht.

Ein etwas typischeres Bild bieten uns die Untersuchungen von *Baudouin*, der das Blut 1 und 2 Stunden nach Verabfolgung von 150 g Glucose untersuchte und einen Anstieg des Blutzuckerspiegels von 0,11% auf 0,133% nach einer und 0,131% nach 2 Stunden beobachtete.

Ebenso konnte *Frank* nach einer Stunde eine, wenn auch geringgradige, Steigerung des Blutzuckerspiegels beobachten.

*) *Staub* fand 10 bezw. 20 (nicht 5 bezw. 15) Minuten nach Glukosezufuhr 104 bezw. 114 mg Blutzucker.



Wacker sah nach Eingabe von 125 g Glucose nach $1^1/_4$ Stunden eine unerhebliche Hyperglykämie auftreten, während nach Eingabe von 160 g eine sehr deutliche Steigerung des Blutzuckerspiegels beobachtet werden konnte.

Leire hat seine Versuche leider an einem für diese Zwecke ungeeigneten Patienten mit Akromegalie vorgenommen. Er war jedoch einer der ersten, der zur Prüfung der alimentären Hyperglykämie beim Menschen Serienuntersuchungen unternahm und so zeigen konnte, daß der Blutzuckerspiegel schon einige Minuten nach der Glucosezufuhr eine Steigerung erfährt und daß das Maximum der Hyperglykämie bereits vor Ablauf der ersten Stunde beobachtet werden kann.

Wie wir aus einer ganzen Reihe von Arbeiten, die seit 1906 erschienen sind und zum Teil in unserer Tabelle zusammengestellt wurden, ersehen können, kommt der Nahrungszufuhr ein deutlicher Einfluß auf den Blutzuckerspiegel zu.

Allerdings haben die Autoren im Vergleich zu den physiologischen Verhältnissen sehr große Mengen von Kohlenhydraten, in der Regel Glucose, zugeführt. Es handelt sich um Eingaben von 100, 150, 200 bis 400 g Glucose auf einmal. Nur in ganz seltenen Fällen wurden absolut geringere Mengen verabfolgt, so z. B. von *Mogwitz* 8 g Saccharose pro kg Körpergewicht bei Säuglingen. Auf den Erwachsenen bezogen stellt das jedoch einen relativ sehr hohen Wert dar.

Die großen Kohlenhydratzufuhren derAutoren stützen sich jedenfalls auf die Tatsache, daß bei gesunden Erwachsenen Glykosurie selbst nach Eingabe von 150—200 g Glucose ausbleibt, daß merkliche Zuckerausscheidungen nach Eingabe von 100 g schon verminderte Toleranz für Kohlenhydrate bedeutet.

Seit *Hofmeister* 1866 die Assimilationsgrenze für Zucker beim Hunde, und etwas später *Worm-Müller* und *v. Noorden* die Toleranz für die verschiedenen Zuckerarten für den Menschen bestimmt hatten, wurde der alimentäre Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel bloß an Hand von Zuckerbestimmungen *im Harne* gewertet.

Obwohl das Studium des Blutzuckers viel direktere, vom Zustand des „Nierenfilters" unabhängige Resultate zu erhalten ermöglicht, konnte *Naunyn* bis 1906 keinen einzigen derartigen Versuch beim Menschen und bloß einen beim Hunde verzeichnen.

Erst nachdem *v. Noordens* Schüler *Liefmann* und *Stern* 1906 ihre Versuche über die Beeinflussung des Blutzuckergehaltes beim Menschen durch verschiedene physiologische und pathologische Zustände veröffentlicht hatten, wurde diese Frage intensiver untersucht.

Die ausführlichsten Versuche am Menschen liegen von *A. Th. Jacobsen* vor, der nach 100 g Glucose beim gesunden Menschen ein Ansteigen der Blutzuckerwerte bis zu 0,227% im Maximum und im Mittel bis zu



0,173% fand. *Reicher* und *Stein* konnten sogar Werte bis zu 0,250% beobachten, während *Baudouin, Frank* u. a. ein weit geringeres Ansteigen der Blutzuckerwerte konstatieren konnten, weil diesen Autoren infolge der relativ großen Intervalle zwischen Einnahme des Traubenzuckers und Blutzuckeruntersuchung offenbar das Maximum entgangen war.

Der Umstand, daß eine große Anzahl von Autoren merkliche Schwankungen des Blutzuckerspiegels vermißten, so z. B. in neuerer Zeit *Taylor* und *Hulton*, die die außerordentlich große Menge von bis 400 g Glucose auf einmal an gesunde Individuen verabfolgten, hat seinen Grund ebenfalls darin, daß der Zeitpunkt der Blutzuckerbestimmung zur Entscheidung der Frage ungünstig gewählt worden war.

Durch derartige Versuchsergebnisse fand immer wieder die Ansicht von der Konstanz des Blutzuckers eine gewisse Stütze.

Nun hat neuerdings *Staub* im Laboratorium der medizinischen Klinik Basel zeigen können, daß bei jugendlichen Individuen (von 20—40 Jahren) schon nach Eingabe von 20 g Glucose per os auf nüchternen Magen stets ein deutliches Ansteigen und längere Zeit andauerndes Hochbleiben der Blutzuckerwerte zur Beobachtung gelange.

Es ergab sich bei 10 Fällen, bei einem Ausgangswert von 0,0895% bis 0,107%, im Mittel 0,097% ein Anstieg auf 0,107—0,143%, im Mittel bis 0,121%, eine Dauer der Hyperglykämie (bis zum Absinken der Werte auf den Nüchternwert) von 45 Minuten im Minimum, 90 Minuten im Maximum und 75 Minuten im Mittel und ein Absinken auf 0,083% im Minimum, 0,101% im Maximum und 0,092% im Mittel.

Die Blutzuckerkurve erweist sich als bedingt durch eine Reihe von Faktoren, die durch *Staub* weiter aufgeklärt worden sind. Nach diesem Autor ist die Blutzuckerkurve bestimmt durch:

Den Zeitpunkt des Beginnes des Blutzuckeranstieges (bedingt durch Magenmotilität und momentanen Füllungszustand des Magens);

die Höhe des maximalen Blutzuckerwertes (abhängig u. a. von der Geschwindigkeit, mit welcher der Mageninhalt ins Duodenum übertritt);

die Dauer der Hyperglykämie, den wichtigsten Faktor, der im wesentlichen durch das Glucosefixationsvermögen der Leber bestimmt wird.

Für die Prüfung des Zuckerstoffwechsels kommt daher diesem dritten Faktor zweifellos die größte Bedeutung zu.

Als ein weiterer wichtiger Faktor hat der momentane Ernährungszustand der Versuchsperson zu gelten.

1891 hatte *Hofmeister* festgestellt, daß bei Hunden die Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate im Hungerzustande niedriger sei (Hungerdiabetes). Eine ähnliche Erscheinung beim Menschen dürfte im Vagantendiabetes zutage treten.

Aus *Bangs* Versuchen an Kaninchen geht hervor, daß nach Eingabe von 10 g Glucose das *Maximum* der Hyperglykämie stets 1—1$^1/_4$ Stun-



den nach der Zuckerdarreichung auftritt und daß die Hyperglykämie bei Normaltieren von geringerer Intensität ist und rascher wieder abklingt als bei Hungertieren. „Die Folgerung liegt nahe, daß die Hungerleber nicht zur Glykogenbildung bereit ist, daß aber, nachdem einmal durch den Reiz des resorbierten Zuckers eine solche begonnen hat, die Leber nunmehr auch den Zucker besser in Glykogen umzubilden und zurückzuhalten vermag." Diese Versuche wurden von *Gunnar Boe* fortgesetzt, mit dem Ergebnis, daß Hungertiere schon auf kleinere Glucosemengen mit einer Hyperglykämie reagierten, ferner, daß auf die Intensität der eingetretenen Hyperglykämie die zugeführte Glucosemenge keinen deutlichen Einfluß zeigt, was auf ein und dasselbe Individuum bezogen, seine Gültigkeit hat.

Interessant erscheint hier die Übereinstimmung mit den Angaben *Hofmeisters*, daß die Größe der alimentären Glykosurie von der eingeführten Zuckermenge unabhängig ist, wenn nur die Toleranzgrenze überschritten wird. In Widerspruch hierzu stehen jedoch die Angaben *Staubs*, der auf Grund seiner Versuchsergebnisse zum Schlusse kommt, daß „der geringeren Glucosezufuhr ein weniger hohes Ansteigen des Blutzuckerspiegels . . . fast proportional geht."

Ob diese Divergenz in den Ergebnissen der beiden genannten Autoren darauf zurückzuführen ist, daß *G. Boe* mit 1—10 g Glucose beim Kaninchen experimentierte, während *Staub* zu seinen Versuchen Menschen verwandte, denen er die relativ sehr viel geringere Traubenzuckerdose von 10—80 g verabfolgte, kann hier nicht entschieden werden.

Eine größere Bedeutung muß, wie auch *Staub* selbst hervorhebt, der Beobachtung dieses Autors beigemessen werden, daß die Dauer der Hyperglykämie annähernd proportional der Menge des zugeführten Traubenzuckers ansteigt.

Wie *Jacobsen*, so weist auch *G. Boe* darauf hin, daß der Anstieg der Blutzuckerwerte *sofort* nach der Glucoseverabreichung beginne, um sein Maximum in ca. 1 Stunde zu erreichen. Das Absinken erfolgt langsamer als der Anstieg.

Mogwitz berichtet, daß bei Kindern nach 24—30stündigem Hungern die Blutzuckerwerte bis zur Hälfte des ursprünglichen Wertes absinken können und daß eine Mahlzeit, nach einer solchen Hungerperiode eingenommen, oft vorübergehende Hyperglykämie bedingt.

In neuester Zeit konnte *H. Staub* nachweisen, daß 10 Stunden nach Einnahme einer Kohlenhydratmahlzeit die Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker am besten ist und bei längerer Karenz bis zu 48 Stunden ständig abnimmt. Die verminderte Assimilationsfähigkeit für Glucose fand *Staub* auch bei Individuen, die versuchsweise einer zweitägigen Eiweiß-Fettdiät unterworfen wurden.

Den Grund für diese Erscheinung sieht *Staub* darin, daß bei längerer



Kohlenhydratkarenz ein Mangel an Kohlenhydratassimilationsfermenten eintritt, ein Zustand, der das Auftreten der alimentären Hyperglykämie begünstigt. Werden jedoch Kohlenhydrate oral zugeführt, so reagiert der Körper auf diesen Reiz mit der Bildung des spezifischen Fermentes, das im Überschuß entsteht, „so daß nach 10—15 Stunden ein so reichlicher Fermentbestand vorhanden ist, daß jetzt zugeführter Traubenzucker prompt assimiliert wird".

Ihren Ausdruck findet die verminderte Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker in höherem Anstieg und längerer Dauer der alimentären Hyperglykämie.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Konzentration der zugeführten Glucoselösung eine gewisse Rolle zu spielen scheint. *Gunnar Boe* fand bei Verabreichung gleicher Glucosemengen eine geringere Hyperglykämie auftreten, wenn er den Traubenzucker in stark verdünnter Lösung gab.

6. *Das Lebensalter* ist nach Auffassung der meisten Autoren für die Höhe des Blutzuckerspiegels ohne Bedeutung.

Bloß ganz vereinzelt findet man in der Literatur Angaben, die darauf hinweisen, daß bei den verschiedenen Altersklassen Differenzen in der Höhe des Blutzuckerspiegels bestehen. Systematische Versuche zur Klärung dieser Frage sind unseres Wissens bisher nicht angestellt worden.

Von *Cobliner* wurden beim Säugling äußerst hohe Blutzuckerwerte gefunden, während andere Autoren, wie z. B. *Fr. Heller* und *A. Mertz* auf Grund ihrer Versuche zum Schlusse kamen, daß der Blutzuckergehalt der Kinder von dem der Erwachsenen nicht verschieden ist. Die gegenteiligen Versuchsergebnisse führen diese Autoren darauf zurück, daß die Blutzuckerbestimmungen zu früh nach der Mahlzeit erfolgt seien.

Wenn wir die Ergebnisse von *A. Th. Jacobsen*, *A. Welz* u. a. über amylogene Hyperglykämie berücksichtigen, erscheint dieser Einwand sehr plausibel.

Zur Orientierung seien die Blutzuckerwerte, die einige Autoren für Säuglinge und Kinder angegeben haben, in Tabellenform (Tab. IV) zusammengestellt.

Während fürs jugendliche Alter, wie wir eben sahen, eine ganze Reihe von zum Teil allerdings widersprechenden Angaben gemacht worden sind, finden wir in der Literatur fast nichts über die Blutzuckerwerte im höheren Lebensalter.

Frank fand bei drei 76jährigen Greisen mit der *Bertrand*schen Methode Werte von 0,098—0,102% (im Plasma) und schließt daran die Bemerkung, daß die Blutzuckerwerte im höheren Lebensalter etwas höher zu sein scheinen. Auch *Salomon* fand bei 10 altersschwachen Versuchspersonen, die sonst keine Störungen aufzuweisen hatten, etwas erhöhte Blutzuckerwerte. *Rolly* und *Oppermann* schließen aus den



Tabelle IV.
Blutzuckerwerte bei Säuglingen und Kindern.

Autor	Grenzwerte	Mittelwert	Zahl der Fälle	Methodik	Bemerkungen
S. Cobliner	0,09—0,150	0,119	—	Moeckel-Frank	Säuglinge
Schirokauer	0,080—0,130	0,106	4	do.	Kinder zwischen 8 u. 14 Jahr.
Goetzki	0,06—0,12	0,085	Mehr	Bang-Micro	Erste Lebenstage
		0,095	als		1. Lebensjahr
		0,102	100		2.—13. Lebensjahr
Bing u. Windelör	0,071—0,133	0,103	—	Bang-Micro	1.—13. Lebensmon.
Fr. Heller	0,06—0,13	—	—	Bang	2 Std. n. d. Mahlz.
Bergmark	0,08—0,09	—	—	—	—
Frank u. Mehlhorn	0,07—0,104	0,085	—	—	—
Ejnar Nystén	—	0,107	—	Bang	Säugling; gesund
		0,098	—	Bang	Erste 5 Lebenstage
		0,123	—	Bang	Später. (Kind)
Mogwitz	0,07—0,11	—	—	—	—
A. Mertz	0,075—0,100	—	—	—	—
Bass	0,07—0,113	—	—	—	—
Salomon	0,068—0,120	—	—	Picrat-Colorimetrie	Zwischen 2 und 8 Jahren

Befunden *Cobliners* und *Franks*, daß das Alter des Individuums einen gewissen Einfluß auf den Blutzuckergehalt zu haben scheint.

v. Noorden äußert sich in seinem Lehrbuche folgendermaßen zu dieser Frage: „Bei Leuten über 50 Jahre sind die Werte mindestens an der oberen Grenze der Norm; oft überschritten sie den Mittelwert um 20—30%; bei marantischen Greisen war das umgekehrte der Fall".

Da *W. Löffler* in seinen Versuchen über die alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie schon mehrmals im höheren Lebensalter von der Norm abweichende Verhältnisse fand, ohne daß bei den Versuchspersonen Störungen auf dem Gebiete des Stoffwechsels nachweisbar waren, veranlaßte er mich, diese Frage an Hand von Serienbestimmungen einer systematischen Behandlung zu unterziehen.

III.

1.

1877 untersuchte *v. Mehring* den Zuckergehalt von Gesamtblut und Plasma des Hundes vergleichend und folgerte aus seinen Ergebnissen, daß der Zucker ausschließlich im Plasma vorkäme.

Noch 1907 waren sich die Forscher auf diesem Gebiete einig, daß bloß das Plasma zuckerhaltig, die geformten Elemente des Blutes dagegen zuckerfrei seien.

Dann kamen *Lépine* und *Boulud* auf Grund ihrer Versuche zum Schlusse, daß auch die Blutkörperchen Zucker, und zwar sogar in beträchtlichen Mengen enthalten könnten, eine Tatsache, die diesen Autoren zufolge auch schon *C. Ludwig* bekannt gewesen sei.

Unabhängig von diesen französischen Autoren kamen auch *P. Rona* und *L. Michaelis* zur Überzeugung, daß die geformten Elemente des Blutes zuckerhaltig seien.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie *Rona*, *Michaelis* und deren Mitarbeiter gelangten unter anderen auch *Hollinger*, *Schumm* und *Hegler*, *R. Höber*, *M. Bönninger*, *Fr. Rolly und Fr. Oppermann*, *H. Tachau* und *W. Stepp*, während *Brinkman*, *Bang* und seine Mitarbeiter, vor allem *Lyttgens* und *Sandgren* und in neuerer Zeit hauptsächlich *Falta* und *Richter-Quittner*, die in den Erythrocyten enthaltenen reduzierenden Stoffe nicht für Glucose halten und den Standpunkt vertreten, der Blutzucker befinde sich ausschließlich im Plasma.

Wieder andere Autoren, wie *Masing* und in neuester Zeit hauptsächlich *R. Ege*, sind der Ansicht, daß das Verhalten der Erythrocyten der verschiedenen Tierspezies in bezug auf Glucosepermeabilität ein verschiedenes sei, wie auch individuelle Schwankungen der Durchlässigkeit für Traubenzucker zu konstatieren seien.

Wir haben es, wie aus soeben Gesagtem hervorgeht, noch nicht in der Hand für die Blutzuckerbestimmungen das Material zu wählen, das uns die quantitativ einwandfreiesten Resultate liefert. Es muß daher vorläufig mehr als Geschmacksache gelten, ob man mit Plasma oder mit Gesamtblut arbeitet.

2.

Solange uns keine Methode zur Verfügung steht, die den absoluten Blutzuckergehalt mit größter Genauigkeit zu bestimmen gestattet, bleibt uns nichts übrig, als die für die gestellte Aufgabe passendste bekannte Arbeitsweise ausfindig zu machen.

Für uns ist es von größter Wichtigkeit mit einer Methode zu arbeiten, die gute Vergleichswerte liefert und bei der, da es sich um Serienbestimmungen handelt, die normalen Verhältnisse während der Untersuchungszeit möglichst wenig alteriert werden.

Soll der Blutzucker in zeitlichen Intervallen mehrmals bestimmt werden, so ist es wichtig, daß die zur Bestimmung erforderliche Menge möglichst gering ist, denn abgesehen vom Schaden, den der Patient durch die Entnahme größerer Blutmengen erleiden könnte, sind die Werte nach der ersten Blutentnahme durch den Einfluß der Venaepunctio im Sinne einer Aderlaßhyperglykämie beeinflußt.

Da nach jeder Venaepunctio, auch wenn die entnommene Blutmenge bloß gering ist, eine Aderlaßhyperglykämie auftreten kann, muß darauf



Gewicht gelegt werden, daß das Blut durch einen möglichst leichten Eingriff gewonnen wird.

Zuverlässige Mikroverfahren, bei denen man eine Venaepunctio umgehen kann, sind momentan bloß für die Reduktionsmethoden bekannt.

Wir entschlossen uns für die Mikromethode von *Bang*, die, wie aus der Literatur ersichtlich, von sehr vielen Autoren angewandt wurde und von den meisten als genügend genau angesehen wird. Und zwar wählten wir die ältere Modifikation dieser Methode, mit der im Basler Laboratorium schon längere Zeit gearbeitet worden ist, und die sich als genau erwies.

Mit allen anderen Reduktionsmethoden teilt diese Methode allerdings die Eigenschaft, daß nicht ausschließlich Glucose, sondern noch andere reduzierende Substanzen unter den Bedingungen des Versuches reduktionsfähig sind und mitbestimmt werden. Dieser Übelstand fällt jedoch in den vorliegenden Versuchen kaum ins Gewicht, da ja der Verlauf der Blutzuckerkurve an ein und derselben Person bestimmt wurde, die Werte also untereinander streng vergleichbar sind.

Wenn auch zuzugeben ist, daß die Makromethoden präzisere Werte liefern (was *Bang* nie bestritten hat!), so muß anderseits hervorgehoben werden, daß die mit der *Bang*schen Mikromethode erhaltenen Resultate von ihnen bloß wenig abweichen und zwar stets im Sinne eines Plus. Viel zu wenig Berücksichtigung fand bei den Gegnern der *Bang*schen Mikromethode die Tatsache, daß es uns bloß durch Serienbestimmungen möglich ist, die Schwankungen des Blutzuckerspiegels zu bestimmen und daß wegen der nach Venaepunctio stets auftretenden Aderlaßhyperglykämie bloß die Mikroverfahren zu Serienbestimmungen geeignet erscheinen.

Die Verkennung der Wichtigkeit der Reihenbestimmungen führte, wie ich oben ausgeführt habe, viele Autoren dazu, daß sie selbst nach ungeheuer großen Glucosegaben bei ihren Versuchspersonen keine alimentäre Hyperglykämie konstatieren konnten, bloß weil sie die zweite Blutprobe zu einer Zeit entnahmen, in der der Blutzuckergehalt wieder zur Norm zurückgekehrt war.

3.

Ausgehend von der Tatsache, daß mit dem Altern bestimmte Veränderungen in der Blutzusammensetzung auftreten, wie das besonders von *J. Feigl* in zahlreichen Arbeiten über den Reststickstoff dargetan worden ist, und fußend auf die in meinen Versuchen sich bestätigende Feststellung *v. Noordens*, daß der Blutzucker im höheren Lebensalter unter sonst physiologischen Verhältnissen (Ausschaltung von Diabetes usw.) *ansteigen kann*, wurde das Verhalten des Blutzuckers und die Blutzuckerkurve nach Zufuhr von 20 g Glucose bei einigen jugendlichen



Versuchspersonen und an einer Reihe von Individuen jenseits des 58. Lebensjahres untersucht. Daraus, daß die Assimilationsfähigkeit für Kohlenhydrate keine konstante Größe darstellt, geht hervor, daß bei Versuchen, die zu ihrer Bestimmung unternommen wurden, Art der Nahrung und Zeit der Nahrungsaufnahme nicht außer acht gelassen werden dürfen, wenn man streng vergleichbare Werte erhalten will.

Die Versuchspersonen, die sich teils aus Rekonvaleszenten, teils aus Bewohnern eines Altersasyls[1]) rekrutierten, erhielten am Tage vor den Blutzuckerbestimmungen eine Standardmahlzeit, bestehend aus 100 g Nudeln (Trockengewicht), 200 g Kompott und 500 g Milch.

14—15 Stunden nach dieser Mahlzeit wurde am nächsten Morgen der erste Blutzuckernüchternwert bestimmt, nachdem die Patienten die ganze Zeit über nüchtern geblieben waren.

Da die Möglichkeit, daß die Versuchspersonen unerlaubterweise Nahrungsmittel, besonders Süßigkeiten, zu sich genommen haben, nicht absolut ausgeschaltet werden konnte, wurde nach Verlauf einer halben Stunde nochmals der Blutzuckernüchternwert bestimmt. Berücksichtigung fanden in der Arbeit bloß die Fälle, bei denen einerseits die je 2—5 Parallelwerte jeder Bestimmung übereinstimmende Werte aufwiesen und anderseits der im Abstande einer halben Stunde bestimmte zweite Nüchternwert vom ersten nicht wesentlich verschieden gefunden wurde.

Da ferner, wie oben erwähnt, die Muskelarbeit einen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels ausüben kann, wurde dafür gesorgt, daß die Versuchspersonen die Zeit seit der letzten Mahlzeit bei vollkommener Ruhe im Bett zubrachten.

Um das psychische Moment nach Möglichkeit auszuschalten, wurde den Patienten am Tage vorher gesagt, daß es sich um keinen schwereren Eingriff handeln werde, als den für die Hämoglobinbestimmung üblichen Einstich in die Fingerkuppe. Dieser Eingriff war sämtlichen Versuchspersonen bekannt, da bei jeder von ihnen mindestens einmal das Hämoglobin bestimmt worden war. Bei der Auswahl der Versuchspersonen wurde großer Wert darauf gelegt, daß jeder Verdacht auf eine Anomalie des Stoffwechsels durch vorhergehende klinische Untersuchung dahinfalle. Es wurden auch keine fieberhaften oder dispnöischen Patienten für die Versuche verwandt, ebenso wie auch dauernde Albuminurie die Verwendbarkeit des Individuums als ungeeignet erscheinen ließ.

Auch gravide Frauen fanden bei den Versuchen keine Verwendung. Erkrankungen endokriner Organe, besonders der Schilddrüse, sowie schwerere Störungen des Zentralnervensystems, die nachgewiesener-

[1]) Herrn Dr. *Albert Hoffmann-Paravicini*, Chefarzt des Basler Versorgungshauses und Altersasyls sei auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Patientenmateriales mein aufrichtiger Dank ausgesprochen.



maßen die Höhe des Blutzuckerspiegels alterieren, wurden ebenfalls ausgeschaltet. Eine Ausnahme hiervon bildet bloß Fall 12, der eine Nervenstörung, wahrscheinlich eine Paralysis agitans, aufwies.

Da die spärlichen, in der Literatur angeführten Blutzuckerwerte für diese Krankheit keine Abweichung von der Norm zeigen und da die Blutzuckerkurve dieses Falles den Mittelwert aller Fälle der entsprechenden Altersgruppe bloß unbedeutend beeinflußt, fand der Fall Aufnahme ins Untersuchungsmaterial.

Der Urin wurde stets kurz vor Beginn der Serienbestimmungen auf Zucker untersucht. Ferner wurde in der Urinmenge, die während des 3 Stunden dauernden Versuches, sowie in derjenigen, die bis 4 Stunden nach Beendigung der Serienbestimmungen ausgeschieden wurde, die Zuckerprobe vorgenommen.

In einzelnen Fällen wurden die Patienten angewiesen, ein- bis zweistündlich zu urinieren, um die einzelnen Fraktionen getrennt untersuchen zu können.

Ich hielt mich bei der Prüfung auf Harnzucker genau an die Vorschriften, die *O. Hammarsten* für die *Almén-Nylander*sche Probe angibt.

In den meisten Fällen wurde zur Kontrolle noch die von *Ruoss* angegebene Kupferreduktionsmethode angewandt.

Bloß einmal traten Spuren reduzierender Substanzen im Harne auf. Der Urin wurde gleichzeitig auch stets auf Eiweiß untersucht.

Daß Fälle mit dauernder Albuminurie von vorneherein ausgeschaltet wurden, ist eingangs schon erwähnt worden.

Endlich wurde in den meisten Fällen noch der Blutdruck nach *Riva-Rocci* bestimmt.

4.

Das Untersuchungsmaterial wurde von mir in 3 Gruppen gegliedert:

Gruppe I jugendliche Individuen (Tab. V);

Gruppe II Leute zwischen 58 und 70 Jahren (Tab. VI);

Gruppe III Leute über 70—91 Jahre alt (Tab. VII).

Es sollen zunächst die Blutzuckernüchternwerte, die für jede dieser Altersgruppen gefunden wurden, angeführt und verglichen werden.

Dann wird das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei alimentärer Hyperglykämie für die verschiedenen Lebensalter einer Kritik unterzogen.

Von den erwähnten, die Blutzuckerkurve bestimmenden Faktoren wird der Höhe des Anstieges und der Dauer der Hyperglykämie besonderes Interesse zugewandt werden.

Der Zeitpunkt des Eintrittes der alimentären Hyperglykämie ist für uns weniger wichtig, da er im wesentlichen durch Faktoren bestimmt wird, die zum Kohlenhydratstoffwechsel in keiner direkten Beziehung stehen.

Auch der momentane Ernährungszustand der Versuchspersonen

Tabelle V. Alter von 16 bis 34 Jahren.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	35′	45′	50′	2h	15′	30′	40′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
1. N. B., 19 J., Tbc. pulm. inc. . .	104	106	106	123	129	118	97	97	97	—	89	—	90	—	90	82	82	—	OZ. OE.	—	46′
2. M. R., 16 J., Darmtbc.	92	98	120	*160*	135	134	108	—	94	—	95	—	97	—	99	81	89	—	OZ. OE.	134	68′
3. F. R., 22 J., Gastritis	86	85	115	126	131	122	117	98	87	—	100	—	91	—	90	94	—	—	OZ. OE.	120	70′
4. S. N., 28 J., Furunkel	92	91	145	146	147	—	123	—	96	—	88	—	80	—	87	87	—	—	OZ. OE.	95	77′
5. R. B., 25 J., Hysterie	88	92	114	132	*151*	127	116	100	90	—	94	—	100	—	82	—	—	—	OZ. OE.	110	70′
6. L. M., 34 J., Vit. cordis	98	96	129	147	133	143	146	118	112	—	87	—	91	—	94	90	—	—	OZ. OE.	160	82′
7. I. S., 18 J., Neurasthenie . . .	95	99	116	117	136	126	134	135	130	—	127	—	113	—	95	103	94	—	OZ. OE.	128	118′

Tabelle VI. Alter von 58 bis 70 Jahren.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	35	45′	50′	2h	15′	30′	40′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
8. E. G., 59 J., Nerv. Kephalg. . .	90	93	108	131	—	145	*150*	—	133	127	—	114	—	109	92	83	83	—	OZ. OE.	—	120′
9. H. W., 58 J., Glaucomblind . .	121	121	135	145	*157*	*171*	*173*	*169*	*152*	—	*151*	—	115	—	100	97	—	—	OZ. OE.	—	102′
10. E. Ge., 59 J., Arthr. deform. . .	104	103	103	128	137	*153*	142	120	—	102	104	—	99	—	104	98	97	—	OZ. OE.	110	78′
11. F. H., 61 J., Ulc. ventr.	103	105	*154*	*194*	*221*	*179*	*159*	139	—	116	103	—	75	—	95	81	70	69	OZspE.	165	89′
12. R. H., 61 J., Parkinson?. . . .	105	105	108	118	124	140	*155*	147	—	110	127	—	121	—	106	104	104	—	OZspE.	124	126′
13. J. G., 61 J., Ulc. ventr.	105	103	117	124	133	137	139	142	—	121	101	—	94	—	95	88	—	—	OZ. OE.	160	89′
14. F. S., 63 J., Bronchitis	106	105	133	140	141	—	135	137	—	114	91	—	—	110	—	94	82	—	OZ. OE.	140	84′
15. F. B., 65 J., Ulc. duodeni?. . .	83	88	105	121	*157*	148	*150*	132	128	—	120	—	81	—	87	94	91	—	OZ. OE.	142	104′
16. I. H., 66 J., Bronchitis	110	109	132	147	*150*	—	*175*	*186*	—	*161*	*182*	—	*188*	—	*174*	*162*	—	—	OZ. OE.	148	?
17. M. K., 66 J., gesund	120	119	*153*	*155*	*182*	*159*	—	*170*	—	*152*	*126*	—	121	—	—	116	—	—	OZ. OE.	—	118′
18. R. D., 68 J., Myodegenerat. . .	113	111	136	132	134	*177*	*163*	*167*	*152*	—	*150*	—	138	—	102	108	—	—	OZspE.	194	112′
19. K. S., 69 J., gesund	116	114	130	*178*	*181*	*153*	118	101	—	102	106	—	102	—	94	97	99	—	OZ. OE.	—	50′
20. R. R., 69 J., allg. Beschwerden .	108	107	92	100	106	116	125	119	115	—	118	*151*	*151*	137	135	130	106	91	OZ. OE.	—	121′

Tabelle VII. Alter über 70 Jahre.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	45′	50′	2h	15′	30′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
21. R. S., 74 J., Herpes zoster.	112	108	117	144	—	147	148	152	—	148	—	148	—	—	—	—	OZ. OE.	140	?
22. F. U. 73 J., Cystit. chron.	115	113	115	147	148	145	—	134	129	—	127	111	—	104	108	99	OZspE.	120	102′
23. Sch., 71 J., Mitralfehler	104	102	146	135	135	160	154	145	146	—	130	110	—	103	105	98	OZ?OE.	165	120′
24. F. Br., 73 J., Bronchitis	111	111	120	163	182	193	181	159	160	144	—	184	126	104	104	104	OZ. OE.	140	116′
25. F. T., 70 J., Geh. Pneumon.	117	116	121	141	—	166	—	163	158	156	—	122	108	92	91	—	OZ. OE.	—	107,
26. Rö., 75 J., Neuritis	101	104	107	116	130	160	192	172	159	—	128	119	—	115	95	91	OZ. OE.	105	129′
27. Ta., 73 J., Geh. Co-verg.	99	100	123	124	159	152	144	146	142	—	133	105	—	106	96	98	OZ. OE.	160	129′
28. F. H., 73 J., Allg. Beschwerden	96	95	95	121	135	143	125	110	—	91	104	99	—	98	92	96	OZ. OE.	122	66′
29. F. Ka., 76 J., Allg. Beschwerden	110	108	138	151	161	171	172	158	151	—	137	109	—	111	112	—	OZ. OE.	175	105′
30. M. V., 76 J., Art. sclerose	86	88	90	114	112	142	—	130	123	—	89	101	—	—	98	—	OZ. OE.	—	90′
31. K. S., 91 J., Arthr. deform.	115	116	135	143	129	127	—	150	—	165	146	134	—	123	123	111	OZ. OE.	—	144′
32. W. S., 80 J., Allg. Beschwerden	122	120	126	132	147	178	164	147	140	—	136	109	—	109	102	104	OZ. OE.	123	98′
33. M. S., 83 J., Altersschwäche	113	118	125	139	156	188	184	156	—	139	134	—	120	107	112	98	OZ. OE.	150	114′
34. F. St., 80 J., Allg. Beschwerden	133	129	141	158	160	177	166	157	148	—	143	122	—	110	132	131	OZ. OE.	—	98′

Tabelle VIII. Mittelwerte.

Alter:	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	45′	50′	2h	15′	30′	Mittl. Dauer der Hyperglykämie in Minuten | in Prozenten
1. 16 bis 34 J.	94	95	121	136	137	128	120	110	101	—	97	95	—	91	90	88	76′ = 100%
2. 58 bis 70 J.	106	106	124	139	152	153	148	144	136	123	123	117	119	108	104	92	99′ = 131%
3. Über 70 J.	110	109	121	138	146	161	163	149	146	141	126	117	118	107	105	103	109′ = 144%

Tabelle V. Alter von 16 bis 34 Jahren.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	35′	45′	50′	2h	15′	30′	40′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
1. N. B., 19 J., Tbc. pulm. inc.	104	106	106	123	129	118	97	97	97	—	89	—	90	—	90	82	82	—	OZ. OE.	—	46′
2. M. R., 16 J., Darmtbc.	92	98	120	*160*	135	134	108	—	94	—	95	—	97	—	99	81	89	—	OZ. OE.	134	68′
3. F. R., 22 J., Gastritis	86	85	115	126	181	122	117	98	87	—	100	—	91	—	90	94	—	—	OZ. OE.	120	70′
4. S. N., 28 J., Furunkel	92	91	145	146	147	—	123	—	96	—	83	—	80	—	87	87	—	—	OZ. OE.	95	77′
5. R. B., 25 J., Hysterie	88	92	114	132	*151*	127	116	100	90	—	94	—	100	—	82	—	—	—	OZ. OE.	110	70′
6. L. M., 34 J., Vit. cordis	98	96	129	147	133	143	146	118	112	—	87	—	91	—	94	90	—	—	OZ. OE.	160	82′
7. I. S., 18 J., Neurasthenie	95	99	116	117	136	126	134	135	130	—	127	—	118	—	95	103	94	—	OZ. OE.	128	118′

Tabelle VI. Alter von 58 bis 70 Jahren.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	35	45′	50′	2h	15′	30′	40′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
8. E. G., 59 J., Nerv. Kephalg.	90	93	108	131	—	145	*150*	—	133	127	—	114	—	109	92	83	83	—	OZ. OE.	—	120′
9. H. W., 58 J., Glaucomblind	121	121	135	145	*157*	*171*	*173*	*169*	*152*	—	*151*	—	115	—	100	97	—	—	OZ. OE.	—	102′
10. E. Ge., 59 J., Arthr. deform.	104	103	103	128	137	*153*	142	120	—	102	104	—	99	—	104	98	97	—	OZ. OE.	110	78′
11. F. H., 61 J., Ulc. ventr.	103	105	*154*	*194*	*221*	*179*	*159*	139	—	116	103	—	75	—	95	81	70	69	OZspE.	165	89′
12. R. H., 61 J., Parkinson?.	105	105	108	118	124	140	*155*	147	—	110	127	—	121	—	106	104	104	—	OZspE.	124	126′
13. J. G., 61 J., Ulc. ventr.	105	103	117	124	133	137	139	142	—	121	101	—	94	—	95	88	—	—	OZ. OE.	160	89′
14. F. S., 63 J., Bronchitis	106	105	133	140	141	—	135	137	—	114	91	—	—	110	—	94	82	—	OZ. OE.	140	84′
15. F. B., 65 J., Ulc. duodeni?.	83	83	105	121	*157*	148	*150*	132	128	—	120	—	81	—	87	94	91	—	OZ. OE.	142	104′
16. I. H., 66 J., Bronchitis	110	109	132	147	*150*	—	*175*	*186*	—	*161*	*182*	—	*188*	—	*174*	*162*	—	—	OZ. OE.	148	?
17. M. K., 66 J., gesund	120	119	*153*	*155*	*182*	*159*	—	*170*	—	*152*	*126*	—	121	—	—	116	—	—	OZ. OE.	—	118′
18. R. D., 68 J., Myodegenerat.	113	111	186	182	181	*177*	*163*	*167*	*152*	—	*150*	—	188	—	102	108	—	—	OZspE.	194	112′
19. K. S., 69 J., gesund	116	114	130	*178*	*181*	*153*	118	101	—	102	106	—	102	—	94	97	99	—	OZ. OE.	—	50′
20. R. R., 69 J., allg. Beschwerden	108	107	92	100	106	116	125	119	115	—	118	*151*	*151*	137	135	130	106	91	OZ. OE.	—	121′

Tabelle VII. Alter über 70 Jahre.

	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	45′	50′	2h	15′	30′	Urin	R.-R.	Dauer der Hyperglyk.
21. R. S., 74 J., Herpes zoster.	112	108	117	144	—	147	148	*152*	—	148	—	148	—	—	—	—	OZ. OE.	140	?
22. F. U. 73 J., Cystit. chron.	115	113	115	147	148	145	—	134	129	—	127	111	—	104	108	99	OZspE.	120	102′
23. Sch., 71 J., Mitralfehler	104	102	146	135	135	*160*	*154*	145	146	—	130	110	—	103	105	93	*OZ!OE.*	165	120′
24. F. Br., 73 J., Bronchitis	111	111	120	*163*	*182*	*193*	*181*	*159*	*160*	144	—	134	126	104	104	104	OZ. OE.	140	116′
25. F. T., 70 J., Geh. Pneumon.	117	116	121	141	—	*166*	—	*163*	*158*	*156*	—	122	108	92	91	—	OZ. OE.	—	107′
26. Rö., 75 J., Neuritis	101	104	107	116	130	*160*	*192*	*172*	*159*	—	128	119	—	115	95	91	OZ. OE.	105	129′
27. Ta., 73 J., Geh. Co-verg.	99	100	123	124	*159*	*152*	144	146	142	—	133	105	—	106	96	98	OZ. OE.	160	129′
28. F. H., 78 J., Allg. Beschwerden	96	95	95	121	135	143	125	110	—	91	104	99	—	98	92	96	OZ. OE.	122	66′
29. F. Ka., 76 J., Allg. Beschwerden	110	108	138	*151*	*161*	*171*	*172*	*158*	*151*	—	137	109	—	111	112	—	OZ. OE.	175	105′
30. M. V., 76 J., Art. sclerose	86	88	90	114	112	142	—	130	123	—	89	101	—	—	98	—	OZ. OE.	—	90′
31. K. S., 91 J., Arthr. deform.	115	116	135	143	129	127	—	*150*	—	*165*	146	134	—	123	123	111	OZ. OE.	—	144′
32. W. S., 80 J., Allg. Beschwerden	122	120	126	132	147	*178*	*164*	147	140	—	136	109	—	109	102	104	OZ. OE.	123	98′
33. M. S., 83 J., Altersschwäche	113	113	125	139	*156*	*188*	*184*	*156*	—	139	134	—	120	107	112	98	OZ. OE.	150	114′
34. F. St., 80 J., Allg. Beschwerden	133	129	141	*158*	*160*	*177*	*166*	*157*	148	—	143	122	—	110	132	131	OZ. OE.	—	98′

Tabelle VIII. Mittelwerte.

Alter:	N.-W.	N.-W.	10′	20′	30′	40′	50′	1h	10′	20′	30′	45′	50′	2h	15′	30′	Mittl. Dauer der Hyperglykämie in Minuten in Prozenten
1. 16 bis 34 J.	94	95	121	136	137	128	120	110	101	—	97	95	—	91	90	88	76′ = 100%
2. 58 bis 70 J.	106	106	124	139	*152*	*153*	148	144	136	123	123	117	119	108	104	92	99′ = 131%
3. Über 70 J.	110	109	121	138	146	*161*	*163*	149	146	141	126	117	118	107	105	103	109′ = 144%

bedarf keiner besonderen Besprechung, da dieser Faktor dadurch eliminiert wurde, daß alle Patienten zur gleichen Tageszeit, gleich lange nach Einnahme einer Standardmahlzeit auf ihren Blutzuckergehalt hin untersucht wurden.

Besserer Übersicht halber seien die Untersuchungsergebnisse, bevor sie besprochen werden, in tabellarischer Form (siehe Tabellen S. 270 u. 271) wiedergegeben.

Zunächst wurden von mir die Blutzuckernüchternwerte einiger jüngerer Leute zwischen dem 16. und 34. Lebensjahre bestimmt.

Bei 12 Versuchspersonen fand ich Nüchternwerte zwischen 0,084 und 0,106% im Mittel 0,094%.

Dieser letzte Wert stimmt recht genau mit dem im gleichen Laboratorium von *Staub* in 55 Doppelbestimmungen für gesunde Individuen ermittelten Mittelwert von 0,096% überein.

Wie aus Tabelle I ersichtlich, ist auch die Übereinstimmung mit den Nüchternwerten, die andere Autoren für die *Bang*sche Mikromethode als Normalwerte angeben, eine sehr gute.

Bei 15 Versuchspersonen zwischen dem 58. und 70. Lebensjahre wurden Werte zwischen 0,083 und 0,121%, im Mittel 0,106%, und bei 15 Personen jenseits des 70. Lebensjahres solche von 0,087—0,131%, im Mittel 0,110% gefunden.

Lassen schon diese Zahlen den Schluß zu, daß mit steigendem Lebensalter eine Änderung im Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels eintritt, so wird diese Annahme durch die Ergebnisse meiner Versuche, die zur Prüfung der alimentären Hyperglykämie bei den verschiedenen Altersklassen unternommen wurden, noch wahrscheinlicher, da es sich hier um Schwankungen des Blutzuckergehaltes handelt, die wohl in keinem Abhängigkeitsverhältnis zum Zustande des Nierenfilters stehen.

Wie wir aus vorliegenden Versuchen ersehen, erweist sich der Blutzuckernüchternwert alter Leute als erhöht.

Alle Versuchspersonen reagierten, wie aus Tabelle V—VII ersichtlich, auf die orale Zufuhr von 20 g Glucose mit Steigerung der Blutzuckerwerte. Die Angaben *Staubs* über die Erzeugung von alimentärer Hyperglykämie durch so kleine Glucosemengen finden in vorliegenden Versuchsergebnissen eine Bestätigung.

Ferner geht aus vorliegenden Versuchen hervor, daß die Blutzuckerkurve nach oraler Zufuhr von 20 g Glucose im höheren Lebensalter Abweichungen von derjenigen jüngerer Versuchspersonen zeigt.

Während der Blutzuckerspiegel jüngerer Individuen nach Zufuhr dieser Glucosemenge bloß auf 0,129% im Minimum, 0,160% im Maximum und 0,137% im Mittel ansteigt, erfahren die Blutzuckerwerte unter den gleichen Bedingungen bei Leuten von 58—70 Jahren eine Steigerung auf 0,142% im Minimum, 0,221% im Maximum und 0,153%



im Mittel und bei Personen über 70 Jahre eine solche auf 0,142% im Minimum, 0,193% im Maximum und 0,163% im Mittel.

Es ergibt sich somit gegenüber gesunden jüngeren Individuen ein erheblich höheres Ansteigen der alimentär-hyperglykämischen Blutzuckerwerte.

Um die Dauer der alimentären Hyperglykämie bestimmen zu können, muß man sich zunächst einigen, was hier als hyperglykämischer Blutzuckerwert zu gelten hat.

Als Normalwert gilt bei einem gesunden Individuum der Blutzuckernüchternwert, der bei ein und derselben Person bloß geringe Schwankungen, nach *Salomon* im Maximum 0,01—0,02%, aufweist.

Demnach dauert die alimentäre Hyperglykämie solange an, als die Blutzuckerwerte ihre normale Variationsbreite nach oben überschreiten, bei der Beschränktheit dieser physiologischen Variationsbreite in praxi also bis zum Absinken zum Ausgangswert.

Zur Beurteilung des Blutzuckergehaltes nüchterner Individuen können wir einen empirisch gefundenen oberen Grenzwert für die Norm nicht entbehren. Bei der Prüfung der alimentär-hyperglykämischen Reaktion dagegen ist es meines Erachtens nicht zweckmäßig, den Beginn und das Ende der Hyperglykämie mit dem Übersteigen des empirisch gefundenen Grenzwertes beziehungsweise mit dem Absinken unter denselben zu identifizieren.

Ganz abgesehen davon, daß sich die Autoren auf keine bestimmte Zahl als obere Grenze der Norm einigen können, müssen die Angaben über die Dauer der alimentären Hyperglykämie bei Berücksichtigung einer solchen Grenze unnötigerweise ungenau werden, denn wie aus Tabelle I ersichtlich, schwanken die Normalblutzuckerwerte verschiedener Individuen recht erheblich, so daß ein bestimmter Wert, der für eine Versuchsperson die Norm darstellt, für eine andere schon erhebliche Hyperglykämie bedeutet (*v. Noorden*). Diese Erwägungen ließen es als zweckentsprechend erscheinen, die Dauer der alimentären Hyperglykämie durch die Zeitspanne auszudrücken, die zwischen dem Anstieg des Blutzuckerspiegels und dem Absinken zum Ausgangswert liegt. Bei jüngeren Individuen betrug die in dieser Weise berechnete Dauer der alimentären Hyperglykämie im Minimum 46, im Maximum 118, im Mittel 76 Minuten, bei Leuten zwischen dem 58. und 70. Lebensjahre im Minimum 50, im Maximum 126, im Mittel 99 Minuten, und bei Versuchspersonen jenseits des 70. Lebensjahres im Minimum 66, im Maximum 144 und im Mittel 109 Minuten.

Die Fälle 16 und 21, bei denen die alimentäre Hyperglykämie innerhalb der Versuchszeit nicht abgeklungen war, konnten in vorstehender Berechnung nicht berücksichtigt werden.

Aus gesagtem ergibt sich, daß im höheren Lebensalter gegenüber



jüngeren Individuen eine erheblich längere Dauer der alimentären Hyperglykämie zur Beobachtung gelangt.

Ein weiterer Punkt, der aus dem Studium der Kurven hervorgeht, sei erwähnt. Die Blutzuckerwerte sinken nach Abklingen der alimentären Hyperglykämie in 75—80% der Fälle unter den Ausgangswert ab; in ca. 35% der Fälle konnte innerhalb der Versuchszeit ein erneuter Anstieg beobachtet werden, dem in ca. 25% der Fälle ein zweites Absinken folgte, was graphisch dargestellt als zweite Zacke in der Blutzuckerkurve seinen Ausdruck findet.

Der Verlauf der Blutzuckerkurve nach Eingabe von 20 g Glucose ist, wie wir sahen, im höheren Lebensalter ein anderer als in der Jugend und im mittleren Alter.

Bei alten Individuen erreicht der alimentär-hyperglykämische Zuckerwert eine größere Höhe, der Anstieg zum Maximum erfolgt langsamer, wie auch der Abfall der erhöhten Blutzuckerwerte zur Norm deutlich verzögert ist. Interessant ist hier die Parallele zum Diabetes mellitus, die sich aus der zuerst von *Reicher* und *Stein* erkannten Tatsache ergibt, daß die alimentär bedingte Steigerung der Blutzuckerwerte bei dieser Stoffwechselkrankheit ausgeprägter ist, als in der Norm und daß die Blutzuckerkurve einen protrahierteren Verlauf zeigt.

Wie beim Diabetes so sehen wir auch bei nicht stoffwechselkranken-Individuen im höheren Lebensalter eine Abnahme der Assimilationsfähigkeit für Kohlenhydrate auftreten.

v. Noorden ist geneigt, den Ausbruch des Diabetes für eine Folge einer kongenitalen „Minderwertigkeit des pankreatischen Inselsystems" zu halten. Je ausgeprägter diese „pankreatische Minusvariante" und je stärker und andauernder die Einwirkung exogener Schädlichkeiten, um so früher soll es zum Ausbruche der Stoffwechselstörung kommen. „Im Gegensatz zu landläufiger Meinung kann daher auch ein in späteren Jahren ausbrechender Diabetes ererbt, d. h. auf dem Boden angeborener Krankheitsbereitschaft entstanden sein."

Interessant ist auch die Beobachtung *v. Noordens*, daß die Hyperglykämie bei Diabetikern jenseits des 70. Lebensjahres viel hartnäckiger sei, als in jüngeren Jahren und durch therapeutische Maßnahmen fast nie zum Verschwinden gebracht werden könne.

Da im höheren Lebensalter fast konstant erhöhte Blutzuckerwerte gefunden werden, so kann die Frage berechtigt erscheinen, ob in diesem Verhalten nicht eine Annäherung an den Altersdiabetes vorliegt, zu dem diese physiologische alimentäre Hyperglykämie hinüberleiten würde.

Ebenso ergeben die vorliegenden Befunde einen Hinweis darauf, bei senilen Veränderungen unklarer Genese daran zu denken, daß Hyperglykämie (chronisch alimentärer Genese) ätiologisch zu berücksichtigen wäre. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, in wieweit dieser



spontan und alimentär sehr erheblich steigerungsfähigen Altershyperglykämie therapeutische Beachtung geschenkt werden muß.

Zusammenfassung:

1. Die normalen Blutzuckerwerte bei nüchternen jüngeren Individuen betragen in Übereinstimmung mit allen bisherigen Angaben nach meinen Versuchen 0,094%.

2. Im Alter erwiesen sich die Blutzuckernüchternwerte als erhöht, und zwar betrugen sie bei Versuchspersonen zwischen 58 und 70 Jahren im Mittel 0,106%, bei Leuten zwischen 70 und 91 Jahren im Mittel 0,110%.

3. 20 g Glucose, per os zugeführt, erzeugen nach 15stündiger Karenzzeit stets eine deutliche Hyperglykämie.

4. Die Blutzuckerkurve nach oraler Verabreichung von 20 g Glucose zeigt im höheren Lebensalter einen anderen Verlauf, indem der Blutzuckerspiegel höher ansteigt und die Hyperglykämie länger andauert. Setzt man für die mittlere Dauer und den höchsten Mittelwert der Gruppe I (Jugendliche) je 100%, so ergibt sich bei Leuten von 58 bis 70 Jahren ein Anstieg auf 112% und eine mittlere Dauer von 131%, bei Leuten über 70 Jahre ein Anstieg auf 119% und eine Dauer von 144%.

5. Trotz der ausgesprochenen Hyperglykämie von z. T. erheblicher Dauer ist in keinem Falle meßbare Glykosurie aufgetreten.

6. Die Blutzuckerwerte sinken nach Abklingen der alimentären Hyperglykämie in 75–80% der Fälle unter den Ausgangswert ab; in ca. 35% der Fälle konnte innerhalb der Versuchszeit ($2^1/_2$ Stunden) ein erneuter Anstieg beobachtet werden, dem in ca. 25% der Fälle ein zweites Absinken folgte, was graphisch dargestellt als zweite Zacke in der Blutzuckerkurve seinen Ausdruck findet.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. *R. Staehelin* für das stete Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, sowie für die freundliche Überlassung des Arbeitsmateriales und Herrn Professor Dr. *W. Löffler* für die Anregung zur Arbeit und das rege Interesse, das er daran nahm, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Auszüge aus den Krankengeschichten.

1. Nelly B., 19 Jahre alt. Tbc. pulm. incipiens. Ernährungszustand gut. Pat. afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

2. Marguerite R., 16 Jahre alt. Dickdarmtbc. Ernährungszustand gut. Blutdruck Riva-Rocci 134. Im allgemeinen afebril, mit seltenen Zacken bis 37,6°. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

3. Frieda R., 22 Jahre alt. Geheilte Gastritis acuta und Cystitis. Blutdruck R-R. 120. Afebril. Wassermann negativ. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

4. Schwester N., 28 Jahre alt. Furunkel, abgeheilte. Ernährungszustand ganz gut. Afebril. Blutdruck R-R. 95. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

5. Rosa B., 25 Jahre alt. Hysterie, Degenerée. Wassermann in Blut und Liquor negativ. Blutdruck R-R. 110. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.



6. Lydia M., 34 Jahre alt. Mitralfehler. Blutdruck R-R. 160. Afebril seit 3 Wochen. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

7. Josephine S., 18 Jahre alt. Neurasthenie, Tachykardie, Mitralinsuffizienz. Wassermann negativ. Blutdruck R-R. 128. Afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

8. Frau E. G., 59 Jahre alt. Nervöse Cephalgie. Afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

9. Wilhelm H., 58 Jahre alt. Gesund. Vor 10 Jahren wegen Glaukom erblindet. War sonst nie ernst krank. Afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

10. Ernst G., 59 Jahre alt. Arthritis deformans. Afebril. Blutdruck R-R. 110. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

11. Frau H., 61 Jahre alt. Ulcus ventr. Cystopyelitis (geh.). Blutdruck R-R. 165. Afebril seit 3 Wochen. Wassermann negativ. Urin stets Zuckerfrei. Eiweiß $0-2^1/_2$%, in den einzelnen Portionen (Cystitis).

12. Frau Ha., 61 Jahre alt. Paralysis agitans? Bronchitis. Stets afebril. Urin stets zuckerfrei. Eiweiß in einzelnen Portionen in Spuren nachweisbar.

13. Jacob G., 61 Jahre alt. Ulc. ventr.? Arteriosklerose. Stets afebril. Blutdruck R-R. 160. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

14. Frau Si., 63 Jahre alt. Bronchitis chron., Rheumatismus musculorum (in Heilung), Arteriosklerose. Afebril, hier und da subfebril. Blutdruck R-R. 140. Urin stets zuckerfrei. Eiweiß dazwischen in Spuren nachweisbar.

15. Frau B., 65 Jahre alt. Gastralgia nervosa, Ulcus duodeni? Stets afebril. Blutdruck R-R. 142. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

16. Frl. I-H., 66 Jahre alt. Bronchitis? Carcinomatose? (1920 Operation wegen Ca. mammae.) Stets afebril bis leicht subfebril. Blutdruck R-R. 148. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

17. Max S., 66 Jahre alt. Gesund. War nie ernstlich krank. Stets afebril. Urin zucker- und eiweißfrei.

18. Frau R-D., 68 Jahre alt. Myodegeneratio cordis. Cholecystitis (geh.). Blutdruck R-R. 194. Stets afebril. Urin stets zuckerfrei. Eiweiß zeitweise in Spuren nachweisbar.

19. Karl Sch., 69 Jahre alt. Gesund. War nie ernstlich krank. Stets afebril. Blutdruck R-R. 140. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

20. Frau R. R., 69 Jahre alt. Achylia gastrica, Askariden, Angina. Wassermann negativ. Seit 2 Wochen afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

21. Frau B. S., 74 Jahre alt. Geheilter Herpes zoster naso-labialis. Trigeminusneuralgie. Blutdruck R-R. 140. Ernährungszustand mäßig. Urin stets zuckerfrei. Eiweiß selten in Spuren nachweisbar.

22. Frau Un., 73 Jahre alt. Urethralstriktur, Cystitis chron. (in Heilung). Wassermann in Blut und Liquor negativ. Stets afebril. Blutdruck R-R. 120. Urin stets zuckerfrei. Eiweiß in Spuren von Zeit zu Zeit nachweisbar.

23. Frau Sch., 71 Jahre alt. Mitralinsuffizienz. Wassermann negativ. Afebril Blutdruck R-R. 165. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

24. Frau Br., 73 Jahre alt. Arteriosklerose, geheilte Bronchitis und Pleurit. Wassermann negativ. Stets afebril seit Wochen. Blutdruck R-R. 140. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

25. Frau T., 70 Jahre alt. Geheilte Pneumonia cruposa. War sonst nie ernstlich krank. Seit 3 Wochen afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

26. Frau Rö., 75 Jahre alt. Neuritis des rechten Plexus brachialis, Arteriosklerose. Blutdruck R-R. 105. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

27. Frau Ta., 73 Jahre alt. Leuchtgasvergiftung, geheilt. Seit einer Woche ganz afebril. Pat. war nie ernstlich krank. Wassermann negativ. Blutdruck R-R. 160. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

28. Fritz H., 73 Jahre alt. Allgemeine Beschwerden. Wassermann negativ. Blutdruck R-R. 122. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

29. Frau Ka., 76 Jahre alt. Allgemeine Beschwerden. Fractura claviculae in sanatione. Blutdruck R-R. 160—190. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

30. M. V., 76 Jahre alt. Arteriosklerose. Stets afebril. Wassermann negativ. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

31. Karl S., 91 Jahre alt. Arthritis deformans. Pat. war nie ernstlich krank. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

32. Johann Friedrich S., 80 Jahre alt. Rheumatische Beschwerden. Pat. war nie ernstlich krank. Wassermann negativ. Stets afebril. Blutdruck R-R. 123. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

33. Max S., 83 Jahre alt. Altersschwäche. Pat. war nie ernstlich krank. Stets afebril. Blutdruck R-R. 150. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

34. Frau St., 80 Jahre alt. Myodegeneratio cordis. Pat. war nie ernstlich krank. Blutdruck R-R. 160. Stets afebril. Urin stets zucker- und eiweißfrei.

Literatur.

Bang, Ivar, Der Blutzucker. Wiesbaden, Verlag von I. F. Bergmann, 1913. — *Bass*, zit. nach *Albrecht Mertz*, Arch. f. Kinderheilk. **68**, III. Heft. — *Baudouin*, Thèse de Paris 1908. — *Benningson, Walter*, Chronische Nephritis und Blutzucker. Inaug.-Diss. Königsberg 1913. — *Benthin, W.*, Z. f. G. & G. **69**, 198. 1911; **71**, 544. 1912. — *Bergmark*, J-B. f. Khk. **80**, 373. 1914 (nach Zentralbl. f. Tierchemie). — *Bergsma*, Z. f. G. & G. **71** 1912. — *Bing* und *Jacobsen*, Ugeskrift for Laeger 1913 zit. nach M. med. Wft. 1914(und Zentralbl. f. Tierchemie. — *Bing* und *Windelör*, Bibliotek for Laeger Köbenhavn **105**, 181—194. 1913 und Ztschr. f. Kinderheilk., zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Boe, Gunnar*, B. Z. **56**, 106. 1913. — *Böhm* und *Hoffmann*, A. f. exp. P. & P. 1878, zit. nach *Bang*. — *Bönninger, M.*, D. med. Wft. 1908, S. 780; B. Z. **103**, S. 1920. — *Brinkman* und *van Dam*, B. Z. **105**, 93 und **108**, 74. 1920. — *Brinkman* und *Hamburger*, B. Z. **94**, 131. 1919. — *Brösamlen* und *Sterkel*, D. A. f. klin. Med. **130**. 1920. — *Cannon, Stohl* und *Wright*, American Journal of Physiolog. **29**, 280. 1910, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Cobliner*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**, 207. 1910. — *Ege, R.*, B. Z. **107**, 246. 1920 und **111**, 1. 1920 und **114**, 88. 1920. — *Elzas, M.*, Hyperglykämie und Glykusorie. Inaug.-Diss. Amsterdam 1916, zit. aus Zentralbl. f. Tierchemie. — *Falta* und *Richter-Quittner*, B. Z. **100**, 140. 1919 und **114**, 145. 1920. — *Feigl, J.*, A. f. exp. P. & P. **83**, 168. 1918; B. Z. **77**, 189. 1916. — *Folin, Denis* und *Smellie*, Journ. of Biol. Chemistry **17**, 519. — *Forschbach* und *Severin*, A. f. exp. P. & P. **68**, **75**, 168. — Zentralblatt für die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels und Kongreßzentralblatt **3**. 1912. — *Frank*, Ztschr. f. ph. Chem. **70**, 129, 291. 1910. — D. A. f. klin. Med. **103**, 397. 1911. — *Frank* und *Bretschneider*, Ztschr. f. ph. Ch. **76**, 226. 1912; **71**, 157. 1911. — *Frank* und *Mehlhorn*, J-B. f. Khk. **91**, 313. 1920. — *Frank* und *Nothmann*, M. med. Wft. 1920, S. 1433. — *Gettler, A. O.* und *Willis Bauer*, Journ. of Biol. Chemistry **25**, 210. 1916. — *Goetzky*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 44, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Grignault, Brodin* und *Buzand*, Compt. rend. soc. biol. **76**, 708, zit. aus Zentralbl. f. Tierchemie. — *Hammarsten, O.*, Ztschr. f. ph. Ch. **50**. 1906/07. — *Heller, Fr.*, Zeitschr. f. Kinderheilk. **13**, 129, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Heynemann*. Z. f. G. & G. **71**, 110. 1912. — *Höber, R.*, B. Z. **45**, 207. 1912. — *Hollinger*, B. Z. **16**, 1. 1909; **17**, 1. 1909; D.A. f. klin. Med. **92**, 217. 1908 (hier 0,08—0,10%). — *Jacobsen, A. Th.*, B. Z. **56**, 471. 1913. — *Klemperer*, zit. nach *Naunyn*. — *Kowarsky*, D. med. Wft. 1913, S. 1635.



— *Krehl, L. von*, Pathologische Physiologie. — *Landsberg*, Z. f. G. & G. **71**, 163. 1912. — *Leire*, nach unveröffentlichten Arbeiten zit. nach *Bang*. — *Lépine* und *Boulud*, Compt. rend. de l'acad. des scienc. **41**, 175. 1905. — *Levis* und *Benedict*, Journ. of Biol. Chemistry **25**, 210. 1916; **20**, 61. 1915. — *Liefmann* und *Stern*, B. Z. **1**, 299. 1906. — *Loewy, Julius*, D. A. f. klin. Med. **120**, 131. 1918. — *Lyttgens* und *Sandgren*, B. Z. **26**, 382. 1910; **31**, 153. 1911; **36**, . 1911. — *Maasse, C.* und *Herm. Tachau*, Zeitschr. f. klin. Med. **81**. 1915. — *Masing, E.*, A. f. exp. P. & P. **69**. 431. 1912; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **149**, 227. 1913. — *v. Mehring*, Du Bois Arch. 1877, S. 379, zit. nach *Bang*. — *Mertz, A.*, Arch. f. Kinderheilk. **68**, 3. Heft. — *Mogwitz*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**, 69, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Myers* und *Bailay*, Journ. of Biol. Chemistry. — *Naunyn*, Diabetes mellitus, 2. Aufl. 1906. — *Neubauer* und *Novak*, D. med. Wft. 1911, S. 2287, zit. nach *Bang*. — *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandulng. VII. Auflage. — *Novak, Porges* und *Strisower*, Ztschr. f. ph. Ch. **78**, 413. 1913. — *Nystén, Ejnar*, Finska Läkaresällskapete Handligar **60**, 1061, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Oppermann, Fr.*, Beitrag zur Kenntnis des physiologischen und pathologischen Verhaltens des menschlichen Blutzuckers. Inaug.-Diss. Leipzig 1913. — *Porges* und *Novak*, Berl. klin. Wochenschr. 1911. — *Reicher* und *Stein*, Kongreß für innere Medizin **27**, 401. 1910. — *Richter-Quitttner, M.*, B. Z. **92**. 1919. — *Rolly* und *Oppermann*, B. Z. **48**, 187, 268. 1912. — *Rona*, P. und *Michaelis, L.*, B. Z. **16**, 60. 1909; **18**, 374. 1909. — *Rona* und *Döblin*, B. Z. **31**, 215. 1911. — *Ryser, H.*, D. A. f. klin. Med. **118**, 316, 408. 1916. — *Salomon, C.*, B. Z. **90**, 39. 1918. — *Schirokauer, H.*, Berl. klin. Wochenschr. **48**², 1505. 1911 u. 1912, S. 500. — *Schumm*, Berl. klin. Wochenschr. **49**, 90. 1912; Ztschr. f. ph. Ch. **96**, 204. 1915. — *Schumm* und *Hegler*, Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenanstalten **12**, H. 13. 1911, zit. nach *Ryser*. — *Staub, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **91**. 44. 1921; Helvatica Chimica Acta **4**, Heft 3. 1921. — *Stepp, Wilhelm*, D. A. f. klin. Med. **120**, 384. 1916; **124**, 177. 1917; Ztschr. f. ph. Ch. **97**, 213. 1916; **107**, 29. 1919. — *Strouse, Salomon*, Bull. John Hopkins Hosp. **26**, 211, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Swart, S. P.*, Handelingen van het XV. Nederl. Natuuren Geneesk. Congres 1915, S. 367, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Tachau, Hermann*, D. A. f. klin. Med. **102**, 597. 1911; **104**, 437. 448; Ztschr. f. klin. Med. **79**, 421. 1914. — *Taylor* und *Hulton*, Journ. of Biol. Chemistry **25**, 173. 1916; **27**, 63. 1913. — *Thannhauser* und *Pfitzner*, M. med. Wft. **60**², 2155. 1913. — *Tiedemann* und *Gmelin*, Die Verdauung nach Versuchen, Heidelberg 1831, zit. nach *Bang*. — *Wacker*, Ztschr. f. ph. Ch. **67**, 197. 1910. — *Watermann, N.*, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. **1**, 17. 1912, zit. nach Zentralbl. f. Tierchemie. — *Weiland*, D. A. f. klin. Med. **92**, 223. 1908.

Abkürzungen:

Z. f. G. & G. = Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie.
J-B. f. Khk. = Jahrbuch für Kinderheilkunde.
D. med. Wft. = Deutsche medizinische Wochenschrift.
M. med. Wft. = Münchener medizinische Wochenschrift.
B. Z. = Biochemische Zeitschrift.
D. A. f. klin. Med. = Deutsches Archiv für klinische Medizin.
A. f. exp. P. & P. = Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
Ztschr. f. ph. Ch. = Zeitschrift für physiologische Chemie.



Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen (Wasseraustausch im Gewebe, Lymphbildung und Ödementstehung).

Von

H. Schade und **H. Menschel.**

(Aus der Physiko-Chemischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik zu Kiel [Dir.: Prof. *Schittenhelm*].)

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1922.)

Die Entwicklung der Lehre von den Wasseraustauschvorgängen des Körpers hat dadurch eine besondere Wendung erhalten, daß auch die Kräfte der kolloiden Wasserbindung in den Kreis der Untersuchung einbezogen wurden. *E. H. Starling*[1]) hat als erster die Bedeutung des Serumeiweißes für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe erkannt und in einem grundlegenden Versuch demonstrieren können. Er durchspülte die Gefäße einer eben amputierten Extremität zunächst mit isotonischer Kochsalzlösung, bis das Gewebe deutlich „ödematös" wurde. Ließ er die Extremität sodann mit defibriniertem Blut durchströmen, so zeigte dieses Blut eine Zunahme seines Flüssigkeitsgehaltes als Beweis, daß nun Flüssigkeit aus dem Gewebe in das Blut zurückgetreten war. Mit diesem Versuch war die Bedeutung der Blutkolloide für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe scharf charakterisiert: fehlt die wasseranziehende Kraft der Eiweißkolloide im Blut, so wandert Flüssigkeit zum Gewebe; wird diese Kraft wieder in ihre Rolle eingesetzt, so kommt ausgleichend ein Rückstrom zustande. Auch die Größe des flüssigkeitsanziehenden Druckes der Serumeiweiße hat schon *Starling* richtig gemessen. Diese Untersuchungen haben zunächst wenig Beachtung gefunden. Etwa ein Jahrzehnt später datiert der Versuch *M. H. Fischers*, die Entstehung der Ödeme aus einer Zunahme der kolloiden Wasseranziehung seitens der Gewebe erklären zu wollen[2]). Wenn sich auch die Theorie der Säureentstehung der Ödeme

[1]) Journ. of physiol. **14**, 131. 1893; **16**, 224; **17**, 30. 1894 u. **19**, 321. 1896 und Schäfers Textbook of physiology **1**, 285. 1898.

[2]) *M. H. Fischer*, Das Ödem. Verlag Th. Steinkopff, Dresden 1910; ferner Derselbe, Oedema and Nephritis. New York, John Wiley and Sons. 3. Aufl. 1921.

als nicht haltbar erwies[1]), so ist doch durch diese *Fischer*schen Arbeiten das Interesse für das Wirken der Quellungskräfte im Organismus nachhaltig wachgerufen worden. Eine größere Zahl von Untersuchungen, in denen von verschiedenen Autoren[2]), so auch von dem einen von uns[3]), das Quellungsverhalten einzelner Gewebe und Organe in möglichst frischem Zustand nach der Exstirpation untersucht wurde, ist gefolgt. Die Brücke, welche die in dieser Art erhaltenen experimentellen Quellungsresultate mit den Erscheinungen des lebenden Gewebes in Verbindung setzt, wurde dabei nicht gefunden. In allerjüngster Zeit ist besonders durch die Arbeiten von *A. Ellinger* und *P. Heymann*[4]), welche auf den inzwischen durch *W. M. Baylіß*[5]) erweiterten Befunden *Starlings* basieren, das Problem erneut von der Seite der Serumeiweiße her in Angriff genommen. Eine für klinische Zwecke brauchbare Klärung ist aber auch hier bislang nicht erreicht. Ganz allgemein läßt sich der heutige Stand dieser Forschungsrichtung wie folgt charakterisieren: Es ist notwendig geworden, für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe ein neuartiges Moment mit zu berücksichtigen,welches dadurch entsteht, daß an der Capillarwand zwei kolloide Systeme mit ihren durch die Kolloide bedingten flüssigkeitsanziehenden Kräften resp., wie es meist kurz bezeichnet wird, mit ihren „Quellungsdrucken" konkurrieren. Der Quellungsdruck des Blutes ist einigermaßen in seiner Höhe umgrenzt: Er beträgt nach *Starling* etwa 3—4 cm Hg. Die *Ellinger*schen Arbeiten streben an, für das Blut in Fällen medikamentöser Beeinflussung klinisch verwertbare Differenzen des Verhaltens der Serumeiweiße nachzuweisen. Über die Höhe des Quellungsdruckes der Gewebe sowie über das etwaige Vorkommen von Änderungen der Gewebsquellung ist noch so gut wie kein Aufschluß gewonnen. Wir haben versucht, dem Problem nach dieser Seite hin näherzutreten. Da, wie vorwegnehmend bemerkt sei, die verschiedenen Einzelteile des Gewebes ein durchaus verschiedenes Quellungsverhalten zeigen, ist es für unsere Zwecke unerläßlich, den bei Stoffaustauschfragen meist üblichen, völlig unbestimmten Begriff „Gewebe" durch eine genauere Präzisierung zu ersetzen. Die Gewebsart, welche als nächste der Capillarwand außen angrenzt, ist das Bindegewebe. Allüberall im Körper ist nach den Untersuchungen der Anatomen die direkte Berührung von Capillaren und Organzellen vermieden; stets ist, wenn auch oft nur in

[1]) Literatur siehe *H. Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin 1921. Verlag von Th. Steinkopff, Dresden, S. 382.

[2]) Eine Zusammenstellung der Literatur siehe *R. Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe 1914, S. 338.

[3]) *H. Schade*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 1. 1913.

[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 336. 1921; ferner *A. Ellinger* in Verhandl. d. dtsch. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden 1922.

[5]) Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **15**, 29. 1920.

dünnster Schicht, Bindegewebe dazwischen gelagert. Wir haben daher unsere Aufmerksamkeit besonders diesem nächsten Nachbarn des Blutes, dem Bindegewebe, zugewandt. Bei der Wahl des Bindegewebes hat man den Vorteil, daß gerade diejenige Gewebsart untersucht wird, welche nicht allein physiologisch an erster Stelle an den Verschiebungen des Wasserhaushaltes beteiligt ist, sondern auch pathologisch bei den Ödemen die bevorzugte Lagerstätte der Flüssigkeitsanhäufungen bildet. Dabei fügt es sich für die technische Seite der Versuche ausnehmend glücklich, daß das Bindegewebe ganz vorwiegend aus extracellulärer Kolloidmasse besteht, so daß der Anteil, den die Zellen an der Quellung nehmen, im praktischen Ergebnis so gut wie völlig zurücktritt. Dieser Umstand ist besonders deshalb wertvoll, weil er gewährleistet, daß das Bindegewebe nach der Herauslösung aus dem Körper ungleich mehr als ein überwiegend zelliges Gebilde in seiner Beschaffenheit erhalten bleibt. Die extracelluläre Kolloidmasse ist in dieser Art den Blutplasmaeiweißen vergleichbar: Die Untersuchung in vitro kann noch weitgehend Aufschlüsse über die Besonderheiten, die im Lebenden gelten, vermitteln. Nur, wenn zuvor die Grundzüge des normalen Verhaltens der Gewebsquellung festgelegt wurden, war ein Verständnis für die eventuellen pathologischen Abweichungen des Quellungsverhaltens zu erhoffen.

Teil I. Experimenteller Teil.

Wie wir in früheren Untersuchungen fanden, und wie auch von anderen Seiten bestätigt ist, tritt an exstirpierten Bindegewebstücken beim Einbringen in Lösungen so gut wie stets eine durch Wägung leicht feststellbare Wassergehaltzunahme (Quellung) auf, selbst dann, wenn die Gewebstücke bei 37° in das Eigenserum des betreffenden Individuums eingelegt werden. Solange die Ursache dieser über die Norm hinausgehenden Wasseraufnahme nicht aufgeklärt war, bestand keine Möglichkeit, die Beobachtungen an exstirpierten Gewebstücken zur Beurteilung des Quellungsverhaltens im Lebenden zu verwerten. Bei diesem Punkt mußte daher unsere Untersuchung beginnen.

In zwei Vorarbeiten ist das Zahlenmaterial, welches wir bei der Quellungsuntersuchung des Bindegewebes in den verschiedenen Lösungen (Säure, Alkali, Salzen, Kombinationen dieser Substanzen, Harnstoff) erhielten, im einzelnen niedergelegt[1]). Ebendort sind auch die erforderlichen Angaben über die Technik der Quellungsversuche (Sterilität usw.) einzusehen. In dieser Mitteilung, welche die näheren Ausführungen zu unserem Vortrag auf dem Deutschen Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1922, bringt, sollen uns nur die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten beschäftigen. Als erstes Ergebnis sei dabei herausgestellt,

[1]) *H. Schade*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 1. 1913 und *H. Schade* und *H. Menschel*, Kolloid-Zeitschr. **31**, 171 (1922).



daß das Quellungsverhalten von Bindegewebsgrundsubstanz und von kollagener Faser ein verschiedenes ist. Das Unterhautbindegewebe, welches den Typ des gewöhnlichen Bindegewebes repräsentiert und gut zu Quellungsuntersuchungen geeignet ist, vereinigt beide Bestandteile in seiner Masse. Das Nabelschnurgewebe verkörpert praktisch fast reine Bindegewebsgrundsubstanz, das Sehnengewebe besteht dagegen ganz überwiegend aus kollagener Masse. Wie die Untersuchung uns lehrte[1]), gibt die Nabelschnurquellung in sehr willkommener Art das Bild des Quellungsverhaltens der Bindegewebsgrundsubstanz und ebenso die Sehnenquellung das Bild des Quellungsverhaltens der kollagenen Fasermasse.

Es ist leicht nachzuweisen, daß, im Gegensatz zum Verhalten der vorwiegend zelligen Gewebe, bei den Wassergehaltsänderungen, welche an exstirpierten Bindegewebstücken [Unterhautbindegewebe, ferner Nabelschnurbindegewebe als Paradigma für die Bindegewebsgrundsubstanz[1]) und Sehne als Paradigma für die kollagene Fasermasse[1])] beim Einbringen in die verschiedenartigsten Lösungen vor sich gehen, die Osmose als wesentlicher Faktor ausscheidet. Bei der Mehrzahl der beobachteten Änderungen zeigt die Wasserbewegung Gesetzmäßigkeiten, für die überhaupt nicht die Möglichkeit besteht, sie aus osmotischen Wirkungen herzuleiten. Aber selbst dort, wo die Gewebschwellung, wie z. B. beim Nabelschnurgewebe unter dem Einfluß steigender Kochsalzkonzentrationen, den Forderungen der osmotischen Gesetze nach gewisser Richtung zu entsprechen scheint, läßt die nähere Untersuchung sehr bald ein Versagen der osmotischen Auffassung erkennen. Einige Beispiele unserer Messungen, die wir in der Tabelle I zusammenstellen, mögen dies belegen:

Tabelle I. Gegensätzliches Verhalten der Nabelschnurschwellung zur Osmose.

1. Auftreten starker Nabelschnurschwellung bei normalem osmotischen Druck; noch dazu Auftreten eines großen Unterschieds zwischen der Schwellung in Salzlösung und in Serum:

		Anfangsgewicht	Nach 24 Stunden		Nach 48 Stunden		
			Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %	
a)	0,92% NaCl-Lösung	0,87	1,47	69	1,94	123	Sämtliche Stücke von derselben Nabelschnur
		2,34	3,92	68	4,95	111	
	desgl. + 0,02% KCl + 0,03% $CaCl_2$	0,98	1,64	67	2,09	113	
		2,39	3,90	63	4,77	100	
b)	Serum (Rind). . . .	0,95	1,05	11	1,30	37	
		2,09	2,43	16	3,01	44	

[1]) Über die Berechtigung der Verwendung von Nabelschnurbindegewebe und Sehne als Paradigma, wie hier angegeben, siehe Näheres die in vorstehender Anmerkung genannten Arbeiten.



2. **Auftreten starker Nabelschnurschwellung trotz hohen osmotischen Überdrucks:**

	Anfangsgewicht	Nach 24 Stunden		Nach 48 Stunden	
		Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %
3% NaCl-Lösung	0,67	1,07	60	1,26	88
5% NaCl-Lösung	0,68	1,01	49	1,20	76

Unsere Versuche lassen keinen Zweifel, daß im Gesamtverhalten der exstirpierten Bindegewebstücke die Osmose nicht das Vorherrschende ist. Die Vorgänge sind vielmehr typisch kolloiden Charakters. Dies tritt besonders in der Eigenart der Einzelerscheinungen aufs schärfste hervor. Das Vorherrschen des Einflusses der H- und OH-Ionen, die Rolle der Salze als Dämpfer dieser Wirkung, die Abhängigkeit der Quellung von der *Hofmeister*schen Reihe der Neutralsalze sowie das starke Zurücktreten des Einflusses der Nichtelektrolyte sind sämtlich charakteristische Zeichen der kolloiden Natur des Prozesses. Durch diese Besonderheiten dokumentieren sich die Änderungen, welche an exstirpierten Bindegewebstücken in den Lösungen vor sich gehen, eindeutig als Erscheinungen, welche physikochemisch als Quellungen zu bezeichnen sind.

Die Frage, weshalb das Bindegewebe, wenn es aus dem Körper herausgelöst ist, im Serum oder in sonst einer körperähnlichen Lösung eine Wasseraufnahme erfährt, ist aber hiermit in keiner Weise beantwortet. Es schien am nächsten zu liegen, die Ursachen solchen Quellens in den Vorgängen der postmortalen Gewebsautolyse zu vermuten. War diese Annahme zutreffend, so mußte die Quellbarkeit steigen, je mehr man vor Anstellung des Quellungsversuches der Autolyse günstige Bedingungen zur Entwicklung gab. Wir haben vergleichend die Quellung gemessen an Stücken, die teils sofort nach der Entnahme aus dem Körper, teils nach 24stündigem Lagern bei 0° und teils nach ebenso langem Verweilen bei 37° [in steriler Petrischale mit wassergesättigter Luft[1])] zum Quellungsversuch in Normosallösung angesetzt wurden. Die Tabelle II (S. 284 oben) zeigt an einem Beispiel das Resultat solcher Versuche, bei denen auch die Quellung noch wieder vergleichend bei 0° und bei 37° stattfand.

Übereinstimmend mit unseren sonstigen Ergebnissen liegen hier für die Vergleichstücke je eines Versuches die Werte der Messung nach 24 Stunden Quellung am nächsten beieinander: Wir halten allgemein

[1]) Die Wassersättigung der Luft ist erforderlich, um ein möglichstes Gleichbleiben des Gewichtes der Gewebsstücke zu gewährleisten.



Tab. II. Vergleichende Nabelschnurquellung zur Prüfung auf Beteiligung der Autolyse.

12 völlig gleich aussehende Stücke einer körperfrischen Nabelschnur à 0,30 g. Strengste sterile Bedingungen. Ohne Zusatz. Jeder Einzelversuch ist vergleichend an 3 Stücken angestellt.

Bei 37°	Nach 24 Stunden		Nach 48 Stunden		Nach 72 Stunden	
	Gewicht	Mittlere Zunahme in %	Gewicht	Mittlere Zunahme in %	Gewicht	Mittlere Zunahme in %
Nabelschnurstücke, völlig körperfrisch in Normosallösung eingelegt	0,53 0,55 0,57	83	0,69 0,72 0,65	129	0,74 0,71 0,77	147
Nabelschnurstücke nach 24 stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° in Normosallösg. eingelegt[1])	0,57 0,56 0,58	90	0,61 0,58 0,68	108	0,68 0,66 0,78	136
Dasselbe bei 0°						
Nabelschnurstücke, völlig körperfrisch in Normosallösung eingelegt	0,49 0,49 0,51	66	0,56 0,60 0,55	90	0,60 0,67 0,60	108
Nabelschnurstücke nach 24 stündigem Verweilen im Eisschrank bei 0° in Normosallösung eingelegt . .	0,47 0,46 0,46	54	0,55 0,56 0,56	85	0,67 0,63 0,67	119

die Werte dieser Zeit für die zuverlässigsten[2]) und zu Vergleichzwecken am besten geeignet. Ein eigentlicher Endzustand der Quellung wird, wie gleichfalls die Tabelle erkennen läßt, auch bei längerem Abwarten, etwa nach 48 Stunden, nicht erreicht. Die Messungen nach 24 Stunden bei 37° zeigen nun, daß zwischen den sofort eingelegten und den zuvor ausgiebig der Autolyse überlassenen Gewebstücken tatsächlich ein Quellungsunterschied in dem erwarteten Sinne vorhanden ist. Die Quellung wird also durch die Autolyse gesteigert. Doch ist die gefundene Differenz (bei voraufgegangener Autolyse von 24 Stunden nur ein Plus von 7 resp. 12%) so gering, daß sie von der Gesamthöhe der Quellung nur einen kleinen Bruchteil beträgt. Die bei 0° durchgeführten Parallelversuche bringen aber noch ein zweites Moment, welches es unwahrscheinlich macht, daß die Autolyse bei diesen Bindegewebsversuchen die Hauptursache oder gar die alleinige Ursache der Quellungs-

[1]) Die hier eingetretene kleine Gewichtsabnahme (im Höchstfall 0,02 g) ist unberücksichtigt geblieben.

[2]) Nach den von uns angestellten Kontrollen beträgt die Fehlergröße der in dieser Arbeit mitgeteilten Quellungsmessungen nicht über 10% des Gesamtquellungsbetrages; bei manchen Versuchen, so z. B. dem Versuch der Tab. II, ist sie für die Ablesung bei 24 Stunden, wie die vorzügliche Übereinstimmung der je 3 Vergleichsmessungen zeigt, erheblich geringer.



zunahme darstellt. Die Autolyse ist als chemischer Prozeß der R-G-T-Regel[1]) unterworfen, d. h. ihre Geschwindigkeit muß bei jedem Sinken der Temperatur um 10° sich auf etwa die Hälfte verringern, demnach bei 0° nur noch ungefähr $^1/_{10}$ des Wertes bei 37° zeigen. Eine dieser Forderung auch nur einigermaßen entsprechende Verringerung der auf Konto der voraufgehenden Autolyse zu setzenden Differenz bei 0° und bei 37° ist aber nicht vorhanden. Selbst bei 0° ist immer noch ein Quellungsanstieg um 66 resp. 54% eingetreten. Diese Befunde sprechen sehr dafür, daß die Autolyse nur sekundär, nur im Sinne einer Verstärkung der Erscheinung beteiligt ist. Die Hauptursache der Quellungszunahme blieb demnach anderweitig zu suchen.

Den Schlüssel zum Verständnis haben wir in den Messungen gefunden, von denen in der Tabelle I unter a und b bereits ein Beispiel gegeben ist: Im Serum zeigt sich die Bindegewebsquellung im Vergleich zu einer entsprechend zusammengesetzten Elektrolytlösung ohne Eiweißgehalt stets stark verringert. Es ist das Eiweiß, welches durch den „Quellungsdruck"[2]), den es im Lösungsraum entfaltet, dem Quellungsdruck im Bindegewebe entgegenwirkt. Wenn man den Eiweißgehalt des Serums durch künstlichen Zusatz bis über die Norm erhöht, läßt sich für jedes Bindegewebe ein Punkt erreichen, wo gerade Einstand der Quellungskräfte zwischen Lösung und Gewebe besteht und demnach das Bindegewebe zu quellen aufhört. Bei noch weiter gesteigertem Eiweißgehalt des Serums geht sodann die Quellung des Bindegewebes in Entquellung über. Die Tabelle III und Abb. 1 mögen diese Verhältnisse veranschaulichen:

Tabelle III. Nabelschnur-Quellungseinstand infolge Eiweißzusatzes zum Serum.

In 5 ccm	Eiweiß-gehalt %	Anfangs-gewicht	Nach 24 Stunden		Nach 72 Stunden	
			Gewicht	Mittlere Zunahme in %	Gewicht	Mittlere Zunahme in %
Serum (Mensch)	8,4	0,50 0,50	0,60 0,61	+ 21	0,83 0,80	+ 63
desgl. + 0,1 g Serumalbumin	10,4[3])	0,50 0,50	0,57 0,57	+ 14	0,70 0,71	+ 41
desgl. + 0,2 g Serumalbumin	12,4[3])	0,50 0,50	0,54 0,52	+ 6	0,65 0,68	+ 33
desgl. + 0,3 g Serumalbumin	14,4[3])	0,50 0,50	0,50 0,50	0	0,61 0,59	+ 20
desgl. + 0,5 g Serumalbumin	18,4[3])	0,50 0,50	0,46 0,46	— 8	0,55 0,53	+ 8

[1]) R-G-T-Regel = Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel. Sie ist auch für fermentative Umsetzungen gültig.

[2]) Näheres über diese Bezeichnungsart siehe S. 308.

[3]) Diese Prozentwerte sind durch Addition des Eiweißzusatzes zum refrakto-



Das exakte Sicheinfügen der Messungswerte zu der Kurve I (24 Stunden) und II (72 Stunden) der Abb. 1 läßt klar erkennen, daß es sich hier um eine gesetzmäßige Quellungseinstellung handelt, welcher ein Gleichgewicht der kolloiden Wasserbindung seitens des Nabelschnurgewebes und der Eiweiße des Serums zugrunde liegt. Überwiegt das Wasserbindungsvermögen der Kolloide der Nabelschnur, so tritt Quellung ein; überwiegt dagegen das Bestreben der kolloiden Wasserbindung in der Außenflüssigkeit, so zeigt sich an der Nabelschnur ein Vorgang der Entquellung. Dazwischen liegt ein Punkt des Gleichgewichtes, bei dem für das Nabelschnurgewebe gerade Quellungseinstand vorhanden ist. Die Kurve I hat die Besonderheit, daß bei ihr der Punkt des Einstandes (hier = 14,4% Eiweiß im Außenmilieu) zufällig gerade genau zur Messung gelangt ist. Das Bild der Erscheinung als Ganzes sei durch Anfügung eines zweiten umfassenderen Versuches ergänzt (Tabelle IV und Abb. 2):

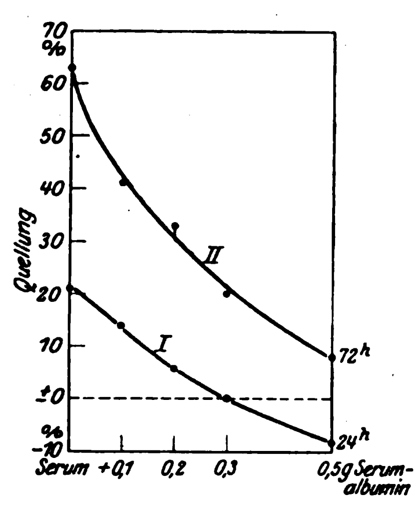


Abb. 1. Quellungsverhalten der Nabelschnur im Serum bei künstlich erhöhter Eiweißkonzentration.

Tabelle IV.

Quellungsverhalten der Nabelschnur bei steigendem Eiweißgehalt der Lösung;

		Normallösuug			In 5 ccm Serum (Mensch)					
		allein	+ 1/4 Serum	+ 1/2 Serum	allein	+ Serumalbumin 0,05 g	0,1 g	0,15 g	0,2 g	0,8 g
	Anfangsgewicht	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Nach 24 Stunden	Gewicht	0,81	0,73	0,70	0,53	0,53	0,52	0,50	0,48	0,41
	Zunahme in %	80	62	56	18	18	16	11	7	— 9
Nach 48 Stunden	Gewicht	0,98	0,88	0,85	0,67	0,62	0,61	0,59	0,55	0,46
	Zunahme in %	118	96	89	49	38	36	31	22	2
	Eiweißgehalt in % (refraktometrisch)	0	2,1	4,25	8,5	9,25	10,5	11,4	13,6	14,7

In klarster Weise tritt hier für den ganzen Bereich der Eiweißkonzentrationen von 0—15% die ***Abhängigkeit der Gewebsquellung vom Kolloidgehalt des Außenmilieus*** zutage. Jede Zunahme des Eiweißgehaltes der Lösung hat gesetzmäßig eine Abnahme der Gewebsquellung,

metrisch bestimmten Ausgangswert des Serums berechnet; sie sind nicht genau, da der Zusatz nicht überall völlig in Lösung ging. In den weiter unten folgenden Tabellen sind die Werte exakt bestimmt.



die schließlich bis zur Entquellung führt, zur Folge. Der Punkt des Quellungseinstandes der Nabelschnur wurde auch hier wieder nach 24 Stunden bei etwa 14% Eiweiß im Außenmilieu gefunden.

In den Abb. 1 und 2 ist vergleichend je eine Kurve II wiedergegeben, welche den Stand der Gewebsquellungen nach 48, resp. 72 Stunden kennzeichnet. Diese Kurven II sind geeignet, in Ergänzung der früheren Ausführungen uns über den Anteil der Autolyse bei der Quellung exstirpierter Gewebe zu unterrichten. Die Tatsache, daß die Quellung nach 24 Stunden noch weiter geht, kann zwar nichts Besonderes besagen; denn sie tritt ganz allgemein bei quellenden Objekten, die eine größere Schichtdicke besitzen, auf. Die Besonderheit der Kurve II liegt darin, daß, wie weitere, hier des Raummangels halber nicht wiederzugebende Messungen bestätigten, mit der zunehmenden Dauer des Versuches der Nullpunkt der Quellungseinstellung des Gewebes sich mehr und mehr nach der Seite der höheren Eiweißkonzentrationen verschiebt. Diese Nullstandsverschiebung ist mit Sicherheit eine Folge der Autolyse, d. h. im weitesten Sinne gefaßt, irgendwelcher nachträglicher Zustandsänderungen der Kolloide in den bei der Quellung konkurrierenden Systemen. Denn, wenn im Gewebe und in der Außenflüssigkeit das Verhältnis der quellenden Kräfte ein gleiches bliebe, könnte sich die Richtung der Wasserwanderung nicht ändern; es müßte dort, wo anfangs Einstand der beiderseitigen Kräfte besteht, auch der Einstand dauernd erhalten bleiben, insbesondere könnte, falls man nicht sehr komplizierte Annahmen machen will, eine anfängliche Entquellung nicht später sich in eine Quellung verwandeln. Das Maß der Verschiebung des Nullpunktes der Quellung, wie es sich nachträglich mehr und mehr zugunsten des Bindegewebes herausbildet, ohne daß das Quellungsvermögen des Serums währenddessen im absoluten Betrag abnimmt[1]), gibt deutlich die Rolle der Gewebsautolyse zu erkennen. Da die Autolyse aber auch bereits in den ersten zum Quellungsversuch nicht zu entbehrenden 24 Stunden vor sich geht, so ist bei der Bewertung aller Quellungsversuche an exstirpierten Gewebstücken die Einschränkung zu berück-

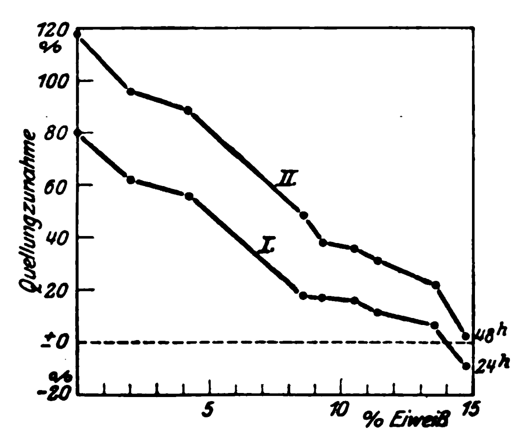


Abb. 2. Quellungsverhalten der Nabelschnur im Bereich der Eiweißkonzentrationen von 0 bis 15%.

[1]) Dies ließ sich dadurch zeigen, daß nachträglich in jenes (24 Stunden im Erstversuch benutzte) Serum eingelegte frische Gewebsstücke keinen Mehranstieg der Quellung gegenüber dem Verhalten in frischem Serum erfuhren.



sichtigen, daß solche Messungen im absoluten Betrag nicht den im lebenden Körper vorhandenen Werten entsprechen. Trotz dieser Einschränkung aber haben die Quellungsversuche einen sehr erheblichen Wert. Wenn man die unter denselben Autolysebedingungen stehenden Versuche einer Serie untereinander vergleicht, kommt die Störung der Autolyse sehr weitgehend, praktisch fast ganz zum Verschwinden. In solcher Anwendung gibt die Methodik der Quellungsversuche wichtigste und sichere Aufschlüsse über Art und Umfang der die Gewebsquellung beeinflussenden Faktoren. So z. B. hat sicher das obige Gesetz der Abhängigkeit der Gewebsquellung von der Eiweißkonzentration des Außenmilieus völlig unabhängig von der Autolyse seine Gültigkeit.

Die Tabelle V und Abb. 3 mögen zeigen, daß dieselbe Abhängigkeit auch beim Unterhautbindegewebe wiederkehrt.

Tabelle V.
Hautbindegewebsquellung bei variiertem Eiweißgehalt der Lösung.

		Normosallösung	Normosallösung u. Serum 8:1	Normosallösung u. Serum 1:1	Serum	Serum mit steigenden Zusätzen von Serumalbumin				
Einweißgehalt in % (refraktometrisch)		0	2,2	4,4	8,8	10,9	12,9	15,2	16,6	18,5
Anfangsgewicht		0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Nach 24 Stunden	Gewicht	0,27	0,25	0,24	0,21	0,20	0,19	0,18	0,17	0,17
	Zunahme in %	35	25	20	5	± 0	− 5	− 10	− 15	− 15
Nach 48 Stunden	Gewicht	0,29	0,27	0,26	0,21	0,20	0,20	0,18	0,17	0,17
	Zunahme in %	45	35	30	5	± 0	± 0	− 10	− 15	− 15

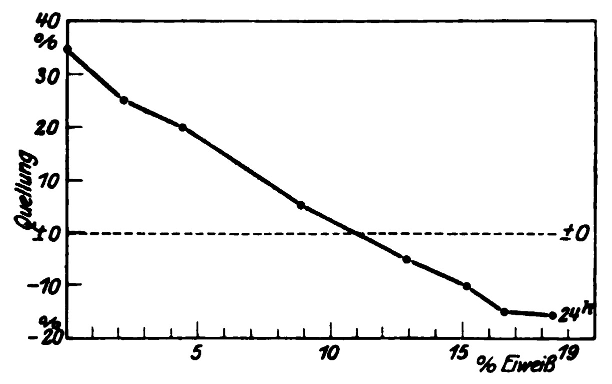


Abb. 3. Abhängigkeit der Hautbindegewebsquellung von der Eiweißkonzentration der umspülenden Lösung.

Ganz ähnlich wie bei dem Nabelschnurgewebe ist auch bei dem Unterhautbindegewebe Quellung und Entquellung gesetzmäßig an die Einweißkonzentration des Außenmilieus gebunden; jede Schwankung des Eiweißgehaltes der umspülenden Lösung wird mit einer Änderung des Quellungsgrades seitens der Bindegewebsmasse beantwortet.

Aber noch ein weiteres Moment erfordert, wie wir fanden, bei der Beurteilung der Quellungsanstiege seine Berücksichtigung. Im lebenden

Körper stehen alle Gewebe, wie namentlich die Untersuchungen *Landerers*[1]) lehren, unter dem mechanischen Druck der Gewebspannung. Die Höhe dieses Druckes wird bis zu etwa zwei Drittel des Capillardruckes, d. h. bis zu etwa 3—4 cm Hg angegeben. Wir haben nun versucht, diesen Druck bei der Quellung unserer exstirpierten Gewebstücke wieder in seine Rolle einzusetzen. Mit Hilfe folgender Technik ist dies in sehr einfacher Weise möglich. Die Abb. 4 zeigt unseren „Preßquellapparat" in schematischer Darstellung. Wir benutzen zwei reibungslos ineinandergleitende Reagensgläser mit entsprechend umgeformter Bodenfläche. In das „Belastungsgefäß" wird das Quecksilber bis zu dem gewünschten Gewicht hineingetan. Vermittelst einer Stange wird der Druck auf ein ebenfalls reibungslos im Reagensglas gleitendes Metallsieb übertragen, welches das am Ort des Sternchens befindliche Gewebstück preßt. Das Reagensglas sei dabei bis etwa zur halben Höhe mit der Milieuflüssigkeit gefüllt. Es ist leicht, sich solche Apparate in einer der Versuchszahl entsprechenden Anzahl herstellen zu lassen. Die drei Teile der Apparatur bleiben unverbunden. Die Ausführung der Versuche bedarf keiner Beschreibung. Um die Belastung in mm Hg zu erhalten, ist eine Umrechnung der Gesamtbelastung (Quecksilber + Belastungsgefäß + Sieb mit Stange) auf die Einheit der Siebkreisfläche vorzunehmen.

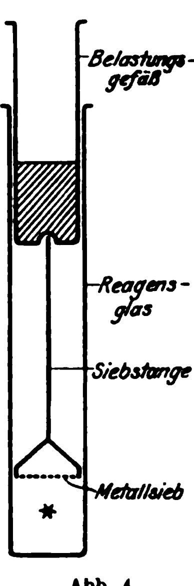


Abb. 4.

Der folgende Versuch zeigt an einem Beispiel den Einfluß, den bei solcher Anwendung ein Preßdruck bis zu etwa 4 cm Hg auf das Unterhautbindegewebe bei Serum als Milieu ausübt (Tabelle VI und Abb. 5).

Tabelle VI.

Quellungsverhalten von Hautbindegewebe in Serum mit Preßdruck.

Serumversuche		Kontrolle (frei in Serum)	mit Preßdruck in mm Hg			
			8 mm Hg	10 mm Hg	20 mm Hg	35 mm Hg
	Anfangsgewicht	1,75	1,37	1,58	1,63	1,55
Nach 24 Stunden	Gewicht	1,98	1,38	1,55	1,56	1,34
	Zunahme in %	14	1	— 2	— 4	— 14

Der Einfluß wird noch wesentlich größer, wenn man statt des Unterhautbindegewebes das wasserreichere Nabelschnurgewebe wählt und die Quellungen statt im Serum in eiweißfreier Normosallösung vor sich gehen läßt. Die folgende Tabelle mag als Beispiel dienen:

[1]) *A. Landerer*, Die Gewebsspannung. Leipzig, F. C. W. Vogel 1884.



Tabelle VII.
Nabelschnurgewebe bei Preßquellungsversuchen in Normosallösung.

Normosallösung		Kontrolle (frei in der Lösung)	Mit Preßdruck in mm Hg 5 mm Hg	7 mm Hg	10 mm Hg	12 mm Hg	16 mm Hg	85 mm Hg
	Anfangsgewicht (g)	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Nach 24 Stunden	Gewicht	1,36	1,03	0,97	0,97	0,79	0,82	0,73
	Zunahme in % . .	+ 51	+ 14	+ 8	+ 8	— 12	— 9	— 19
Nach 48 Stunden	Gewicht	1,70	1,06	0,99	0,96	0,75	0,77	0,62
	Zunahme in % . .	+ 89	+ 18	+ 10	+ 7	— 17	— 14	— 31

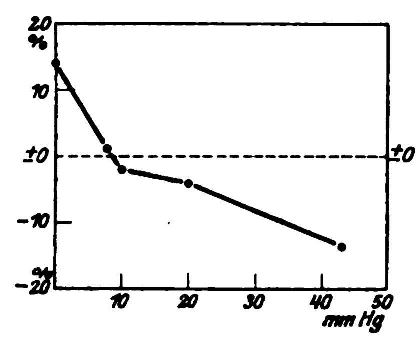


Abb. 5. Abhängigkeit der Hautbindegewebsquellung im Serum vom Preßdruck bis zu 4 ccm Hg.

Eine derartig weitgehende ***Abhängigkeit des Wassergehaltes im Gewebe von mechanischem Druck*** ist in höchstem Maße wichtig. Es verdient aber sehr Beachtung, daß eine Wasserabnahme im Gewebe durch Druck nicht einfach einer Quellungsverringerung gleichgesetzt werden darf. Denn sicher ist hier zugleich ein ganz anderer Faktor, die mechanische Auspressung von Flüssigkeit aus den Gewebslücken, beteiligt. Bei ödematösen Geweben ist dieser Faktor oftmals sehr groß: Stark ödematöse Gewebstücke lassen meistens schon beim einfachen Liegen sichtliche Mengen Flüssigkeit aus ihren Schnittflächen ausfließen. Normales Hautbindegewebe aber verhält sich anders: Wie der Versuch der Auspressung zwischen den Fingern lehrt, ist die freifließende Flüssigkeit fast stets sehr gering; es hält schwer, überhaupt nur einen Tropfen abzupressen. Es sei ausdrücklich betont, daß die zu den vorstehenden Preßquellungsversuchen benutzten Gewebe, wie an Kontrollstücken festgestellt wurde, derart „trockener“ Art waren. Trotz der von uns geübten Vorsicht in der Auswahl der Gewebe aber möchten wir nicht ausschließen, daß bei den obigen Messungen in geringem Grade ein mechanisches Auspressen von Flüssigkeit aus Gewebsstücken (im mikroskopischen Sinne gesprochen) beteiligt ist. Es wäre aber falsch, mit solcher Erklärung diese Messungen ganz abtun zu wollen. Denn eine gleichstarke Abhängigkeit der Quellung vom Druck, wie wir sie hier vor uns haben, ist ganz allgemein bei kolloiden Gallerten, wenn sie sich in der Nähe ihrer Quellungsättigung befinden, gegeben. Bei Blöcken aus gequollener Gelatine oder sonst einer Kolloidmasse aber spielen Lücken im mikroskopischen Sinne überhaupt keine Rolle, und doch ist die Erscheinung der Abpreßbarkeit völlig artgleich vorhanden. Diese Analogie gibt



uns die Berechtigung, die in den vorstehenden Versuchen an „trockenen“ Geweben gefundene starke Abhängigkeit des Wassergehaltes vom mechanischen Druck als im wesentlichen auf einer Quellungsänderung der Gewebskolloide beruhend zu betrachten in dem Sinne, daß bei jedem Einzelversuch die Fehlergröße offenbleibt, welche auf Rechnung des einfachen Ausfließens zu setzen ist. Die Kenntnis der hochgradigen Abhängigkeit der Gewebsquellung vom mechanischen Druck macht es nötig, bei jeder Beurteilung von Gewebsquellungen die Verhältnisse des mechanischen Druckes in Rücksicht zu ziehen. Dies gilt auch für die Beurteilung der Quellung, welche ein exstirpiertes Gewebstück in einer Lösung erfährt. Denn mit der Herauslösung des Gewebes aus dem Körperverband geht bereits eine Änderung der mechanischen Verhältnisse vor sich: Die Pressung des Gewebes durch die im Körper vorhandene Gewebspannung hört auf oder wird doch zumindest weitgehend verringert. Auch dieses mechanische Moment ist als Ursache der stärkeren Quellung des Bindegewebes nach der Exstirpation wichtig.

Mit den vorstehenden Versuchen, die zur Klärung des Wertes der Quellungsmessungen an exstirpierten Bindegewebsstücken unternommen wurden, sind zugleich wichtige Ergebnisse über das Quellungsverhalten des Gewebes im Körper selber gewonnen. Die Quellung des Bindegewebes in dem Zustand, wie man es aus dem Körper erhält, ist eine ungesättigte, d. h. *das Bindegewebe ist nicht bis zur Grenze der ihm überhaupt möglichen Wasseraufnahme gequollen. Zweierlei Faktoren wirken dem entgegen:* erstens die *konkurrierende Quellung* der Nachbargewebe, insbesondere des Serums, und zweitens die im Körper vorhandene *Gewebsspannung.* Schaltet man, wie z. B. in unseren obigen Versuchen der Quellungsmessung an exstirpierten Bindegewebstücken in einfachen Salzlösungen geschehen, die Wirkung dieser beiden Faktoren aus, so beginnt sofort die Bindegewebsquellung zu steigen. Setzt man künstlich sodann diese Faktoren wieder in ihre Wirkung ein, so strebt auch das Bindegewebe wieder dem vom Körper her eigenen Quellungsgrad zu. *Die Bindegewebsquellung zeigt sich in solcher Art in einem ständigen Ausgleich zu den von außen her einwirkenden Kräften.*

Aber auch für die übrigen als beeinflussend in Betracht kommenden Faktoren läßt sich, wenn wir die Ergebnisse unserer andernorts (l. c.) niedergelegten Untersuchungen über die Quellung des Bindegewebes in den verschiedensten systematisch variierten Lösungen hinzunehmen, eine Klärung der Verhältnisse der Bindegewebsquellung gewinnen. Wir halten es für prinzipiell wichtig, beim Bindegewebe die Einzelarten der Quellungsbeeinflussung darnach zu unterscheiden, ob die Wirkung in einer Änderung des Quellungsbestrebens der Gewebskolloide oder bei Konstantbleiben des Quellungsbestrebens in einer



Änderung des Maßes der Ausgleichsvorgänge besteht. Bei Zugrundelegung dieser Unterscheidung ergibt sich für die beim Bindegewebe in Betracht kommenden Quellungsbeeinflussungen eine Einordnung, wie folgt:

1. *Quellungsbeeinflussungen, welche an den Gewebskolloiden das Maß des Quellungsbestrebens ändern*; in diesem Sinne wirken

a) strukturchemische Änderungen der Gewebskolloide (z. B. durch Autolyse);

b) Änderungen der kolloiden Zustandsform der Gewebsbestandteile durch Temperaturänderung oder durch Milieubeeinflussung (Ionen und Moleküle).

2. *Quellungsbeeinflussungen, welche das Maß der zur Quellungsättigung des Gewebes führenden Vorgänge ändern*; hier sind zu nennen

a) die Verhältnisse des mechanischen Druckes,

b) die Quellungskonkurrenz seitens der angrenzenden Gewebe, insbesondere des Blutserums,

c) die rein zeitlichen Verhältnisse, insofern als die Erreichung des Quellungsgleichgewichtes zwischen Gewebe und angrenzender Lösung an ein bestimmtes Zeitmaß gebunden ist. Bei ständig zu schnellem Milieuwechsel z. B. wird nie eine Endeinstellung zustande kommen.

Drei der genannten Faktoren sind von überragender Bedeutung, sie sind stets und überall im menschlichen Körper wirksam. Sie sind es, die innerhalb des Körpers im wesentlichen die Quellungseinstellung des Gewebes beherrschen. Aber auch an exstirpierten Gewebstücken haben sie den Erfolg, daß — abgesehen von den Sekundäränderungen durch die Autolyse — der vom Körper her eigene Quellungszustand erhalten bleibt. Diese drei Faktoren sind folgende:

1. eine dem Serum entsprechende Konstellation der für das Quellungsbestreben maßgebenden Ionen in der umspülenden Lösung,

2. ein hinsichtlich des Quellungsdruckes den Serumeiweißen äquivalenter Kolloidgehalt der Lösung und

3. das Mitwirken eines der natürlichen Gewebspannung entsprechenden Druckes.

Ein Beispiel möge die mit Hilfe dieser drei Faktoren schrittweise erreichbare Annäherung an jenen Punkt, wo der vom Körper her eigentümliche Quellungsgrad des Gewebes erhalten bleibt, zeigen:

Hautbindegewebe	in Normosallösung	nach 24 Stdn. 35%	Quellungszunahme
„	in {Normosallösung + 8% Serumalbumin}	„ „ „ —5%	„
„	in {Normosallösung + 8% Serumalbumin + 6 mm Hg Preßdruck}	„ „ „ ±0%	„

Wenn auch bei diesem Versuch wegen der unvermeidlich und unkontrollierbar miteingeschlossenen Autolysestörung den Einzelzahlen

nicht die Bedeutung absolut gültiger Werte zukommt[1]), so vermag doch eine derartige Aufstellung gut über die Art des Zusammenwirkens der drei Faktoren zu unterrichten. Wir haben hier in einem Beispiel die zur Zeit bestmögliche Reproduzierung dessen vor uns, was wir als die „*physiologische Quellungseinstellung*" des Gewebes bezeichnen möchten. Das Zusammenwirken jener Trias der Faktoren mit dem Erfolg der Beibehaltung der vom Körper her eigenen Quellung ist ihr Hauptcharakteristikum. Wirkt diese *Trias der Bedingungen* außerhalb des Körpers auf das Bindegewebe ein, so resultiert — immer abgesehen von der Autolysestörung — ein durchaus gleicher Effekt wie bei der Wirkung im lebenden Körper. Das Quellungsverhalten innerhalb des menschlichen Körpers ist sonach grundsätzlich das gleiche wie dasjenige im physikochemischen Experiment. Dabei ist es nach den obigen Ergebnissen völlig verständlich, daß das Quellungsgleichgewicht unter den Verhältnissen des Körpers bei einem geringeren Quellungsgrad des Gewebes liegt als das Gleichgewicht unter den Bedingungen eines Experiments, bei dem sich das Gewebe ohne mechanische Pressung in einer kolloidfreien Salzlösung befindet.

Mit jedem einzelnen dieser drei Faktoren läßt sich die Quellung sehr weitgehend beherrschen, d. h. ihrem Grade nach auf breiter Strecke verschieben. Selbst das, was nach früheren Versuchen am schwierigsten schien, ist mit jedem dieser Faktoren zu erreichen: eine Entquellung des Gewebes bis unter die Norm. Für solche Wirkung des mechanischen Druckes und der hohen Eiweißkonzentration der Außenlösung sind bereits in den obigen Versuchen (S. 286 u. 290) die Belege gegeben. Daß aber auch ohne mechanischen Druck und ohne Kolloidgehalt in der Außenlösung allein durch Ionenwirkung eine Entquellung des Gewebes möglich ist, sei an dem Beispiel der für die Entquellung günstigsten Ionenkombination (Säure + Salz) gezeigt[2]).

Tabelle VIII.

Nabelschnurentquellung in Säure + Salz.

Nabelschnurstücke, beiderseits mit Faden fest abgebunden	Anfangsgewicht	Nach 24 Stunden		Nach 48 Stunden		Nach 72 Stunden	
		Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %
in 30 ccm 0,9% NaCl-Lösung	3,07	3,43	+ 12	3,70	+ 21	4,06	+ 32
desgl. + 6 ccm $^1/_{10}$ HCl-Lösung	3,35	3,13	— 7	3,06	— 9	2,98	— 11

[1]) Streng genommen ist daher die hier erreichte Konstanthaltung des dem Gewebe ursprünglich eigenen Quellungsgrades noch nicht mit einem völligen Gleichbleiben der Quellungsverhältnisse identisch.

[2]) Vgl. hierzu *H. Schade* und *H. Menschel,* Kolloid-Zeitschr. **31**, 171 (1922).



Klinisch ist aber nicht so sehr das Maß der überhaupt möglichen Quellungsänderung des Gewebes durch Wirkung dieser drei Faktoren von Interesse als vielmehr die Kenntnis der *Größe jener Quellungsänderungen, welche bei der im Körper vorkommenden Variationsbreite dieser Faktoren resultieren.* Durch die Messung solcher Werte war zudem die Möglichkeit einer Vergleichung der drei genannten Beeinflussungsarten untereinander zu erwarten. Auf Grund unseres Versuchsmateriales können wir die folgenden Zahlen als Annäherungsmaße, d. h. als Werte, die im einzelnen wohl variieren, aber doch namentlich im Verhältnis zueinander stets ähnlich wiederkehren, als für das Quellungsverhalten des Bindegewebes charakteristisch bezeichnen:

Tabelle IX.

Wirkungsgröße der wichtigsten die Bindegewebsquellung beeinflussenden Faktoren im Maß der mit ihnen in 24 Stunden erzielbaren Quellungsdifferenzen.

Quellungsbeeinflussung durch	Quellungsdifferenz am Unterhautbindegewebe
1. *Ionen und Moleküle:*	
a) Intravital vorkommende H-OH-Ionenverschiebung ([H] = 0,45 bis $25 \cdot 10^{-7}$)	ca. 15%
b) Variierung der NaCl-Konzentration zwischen 0,6—1,2%	ca. 3%
c) Variierung der Harnstoffkonzentration von 0—300 mg auf 100 ccm	ca. ± 0
2. *Kolloide:*	
Variierung der Eiweißkonzentration in der Außenlösung zwischen 4—8%	ca. 15%
3. *Mechanischer Druck:*	
1 cm Hg	ca. 10—20%
3 cm Hg	ca. 30%
6 cm Hg	ca. 40%
(3—4 cm Hg = Eiweißdruck des Serums)	

Innerhalb der durch die Körperverhältnisse gegebenen Variationsbreite ergibt sich somit ***für diese Faktoren nach ihrer Wirkungsgröße die Reihe:***

mechanischer Druck > H—OH-Ionen, Serumeiweißgehalt > Salze > Nichtelektrolyte.

Weitaus an erster Stelle steht die Beeinflußbarkeit durch Änderungen des mechanischen Druckes.

Es ist ferner von besonderer Wichtigkeit, die *Größe des im Gewebe wirksamen Quellungsdruckes* zu kennen. Der Quellungsdruck[1]) ist bei quel-

[1]) Der Druck, der erforderlich ist, um im Gleichgewicht Wasser aus einem wässerigen Gel herauszupressen, wird als Quellungsdruck bezeichnet; ebensogroß ist das Bestreben, mit dem das Gel unter diesem Druck Wasser aufnehmen will. *H. Freundlich*, Capillarchemie, 2. Aufl. 1922, S. 758.



lenden Kolloiden in höchstem Maße von der Konzentration abhängig. Er fällt mit steigender Wasseraufnahme seitens der Kolloide äußerst schnell von seinen anfangs sehr hohen Werten ab; in der Nähe des Endzustandes der Wasseraufnahme ist meistens eine ziemlich breite Zone mit geradezu auffällig niedrigen Quellungsdrucken vorhanden. Auch die Gewebskolloide fügen sich dieser Gesetzmäßigkeit ein. Stellt man die Bedingungen so, daß der Wassergehalt des Gewebes sehr weit von dem Endpunkt der Sättigung entfernt ist, so zeigt das Bindegewebe einen Quellungsdruck von vielen Atmosphären. Wir erhielten z. B. beim Vermischen eines Bindegewebsbreies[1]) mit der gleichen Menge einer 2proz. Milchsäurelösung[2]) nach 24 Stunden, in denen die Lösung restlos vom Bindegewebe aufgenommen war, derartige Quellungsdrucke, daß es nicht gelang, mit Handkräften im Preßtuch eine nennenswerte Flüssigkeitsmenge abzupressen, und daß sogar ein kleiner metallener Schraubpreßapparat an seiner Lötstelle barst, ohne daß mehr als 0,3 cm freie Flüssigkeit aus etwa 10 ccm Bindegewebsbrei erhalten war. Durchaus anders aber ist das Verhalten, wenn das Bindegewebe bei körperähnlichen Verhältnissen, d. h. in einiger Nähe seiner Quellungssättigung untersucht wird. Bei solchem Bindegewebe genügten stets schon Drucke von 1 bis höchstens 2 cm Hg, um beim Verweilen des Bindegewebes im Serum oder in Normosallösung, wie die oben S. 289 mitgeteilten Versuche durch die Wägungsresultate belegen, ein erstes Auspressen von Lösungsflüssigkeit zu bewirken. Da aber (siehe oben S. 290) Bedenken bestehen, aus diesen Pressungsversuchen mehr als eine untere Grenze für das Maß des Quellungsdruckes der Gewebe zu entnehmen, ist es nötig, weitere Methoden zur Vergleichsmessung heranzuziehen. Die Bestimmung der Eiweißkonzentration der Außenlösung, mit der das Bindegewebe gerade im Quellungseinstand bleibt, könnte einen absoluten Wert des Gewebsquellungsdruckes liefern, wenn hier nicht die Autolysestörung mit einem unkontrollierbaren Fehler (siehe oben S. 287) beteiligt wäre. In unseren obigen Versuchen fanden wir die Gleichgewichtseinstellung nach 24 Stunden bei einer Eiweißkonzentration von etwa 14% in der Außenlösung. Unsere Messung im Osmometer hat für in gleicher Art hergestellte 14%ige Serumeiweißlösungen als mechanisches Äquivalent den ungefähren Wert von 12 cm Hg ergeben. Diese Zahl aber bedeutet den Quellungsdruck eines 24 Stunden der Autolyse überlassenen Bindegewebes; für das normale Gewebe ist sie nicht gültig. Immerhin aber haben wir im vorstehenden mit experimenteller Messung zwei Werte erhalten, von denen der erste (1—2 cm Hg) sicher

[1]) Es handelte sich um Bindegewebe eines sehr mageren, an Tuberkulose verstorbenen Mannes, welches in der Fleischmaschine zu zähgallertigem Brei vermahlen war.

[2]) In Normosallösung hergestellt.



zu niedrig und der zweite (12 cm Hg) sicher zu hoch ist; wir dürfen sagen, daß der Quellungsdruck des normalen Bindegewebes auf der Strecke zwischen diesen beiden Werten zu suchen sein wird. Glücklicherweise ist noch ein dritter Weg zur Bestimmung des Wertes gegeben, bei dem die beiden genannten Fehler nicht in Betracht kommen. Es ist die Annahme berechtigt[1]), daß das Bindegewebe im Körper unter normalen Verhältnissen der Ruhe[2]), d. h. im Fall des praktischen Gleichseins der osmotischen Drucke, bei einem Mittelwert des capillaren Blutdruckes einigermaßen mit dem Blutplasma der Capillaren im Quellungsgleichgewicht steht. Wir haben sodann im Prinzip eine Gleichung mit nur einer Unbekannten: Der Quellungsdruck des Bindegewebes ist das gesuchte x; x + Gewebspannung muß gleich sein dem „Quellungsdruck" des Blutplasmas + dem Blutdruck auf der Mittelstrecke der Capillaren. Es ist nun möglich, hier die wenigstens ungefähr richtigen Werte in cm Hg einzusetzen. Wir erhalten z. B. für die Verhältnisse des Unterhautbindegewebes am Arm $x - 3{,}4$ cm Hg[3]) $= 4$ cm Hg $- 3$ cm Hg, wobei die Gewebspannung und der Blutdruck als flüssigkeitsauspressende Kräfte gegenüber dem Quellungsdruck als flüssigkeitsanziehende Kraft mit negativem Vorzeichen versehen sind. Wie man sieht, sind sämtliche Werte der Gleichung kleine. Mag man auch im einzelnen die Werte anders wählen, nie wird für das gesuchte x, d. h. für den Quellungsdruck des Bindegewebes ein großer Betrag (etwa von vielen cm Hg) resultieren können. Insbesondere aber zeigt die Gleichung, daß bei den angenommenen Verhältnissen der vollen Organruhe der Quellungsdruck des Bindegewebes und der des Blutplasmas nie weiter voneinander differieren als wie der Betrag der Gewebspannung und der Betrag des Blutdruckes auf der Mittelstrecke der Capillaren sich voneinander entfernen. Der normale Quellungsdruck des Bindegewebes ist somit in sehr erheblicher Nähe des „Quellungsdruckes" des Blutplasmas zu suchen. Handelt es sich darum, lediglich in erster Annäherung den Wert des Quellungsdruckes des Bindegewebes bei den physiologischen Verhältnissen zu präzisieren, so ist es berechtigt, ihn ungefähr in der Höhe des „Quellungsdruckes" des Blutplasmas, d. h. bei etwa 3—4 cm Hg anzusetzen.

Eine für den Körper sehr wesentliche Quellungsbesonderheit resultiert aus dem Umstand, daß die Gewebe Quellungsantagonisten in ihrer

[1]) Vgl. hierzu auch *M. Gildemeister* und *L. Hoffmann*, welche eine ähnliche Aufstellung wie hier zur Berechnung des mechanischen Druckes der Gewebsspannung benutzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **90**, 164. 1922.

[2]) Die „Ruhe" im Sinne einer Ruhe der Zellfunktion im Nachbarbereich des Bindegewebes ist als Vorbedingung erforderlich, um örtlich die osmotischen Differenzen wenigstens praktisch genommen auszuschalten.

[3]) Die Gewebspannung ist hier nach *Landerer* mit $^2/_3$ des arteriellen Capillardruckes (= 5 cm genommen) angesetzt.



Masse vereinigt enthalten. Am deutlichsten tritt solcher Antagonismus zutage, wenn die Untersuchung des Quellungsverhaltens über erheblich weitere Bezirke, z. B. der H-OH-Ionen- oder der Salzvariierung ausgedehnt wird, als sie bei den Körperverhältnissen in Frage kommen. Wie wir in einer früheren Arbeit[1]) fanden, stehen sich im Bindegewebe *die zwei Hauptbestandteile, die Grundsubstanz und die kollagene Fasermasse, als ausgeprägte Quellungsantagonisten* gegenüber. Die folgende Zusammenstellung gibt diese Gegensätzlichkeit nach den Hauptzügen wieder:

Tabelle X.

Quellungsantagonismus von Grundsubstanz und Kollagen:

	Grundsubstanz	Kollagen
In reinem Wasser	Starke Quellung	Ausfällung
Bei steigender NaCl-Konzentration	Quellungsabnahme	Quellungszunahme
In Säurelösung	Schwache Quellung	Starke Quellung
In Alkalilösung	Starke Quellung	Schwächere Quellung

Wie weit im einzelnen der Antagonismus geht, läßt sich am besten bei kurvenmäßiger Darstellung der Messungen veranschaulichen. Die Abb. 6 zeigt die Säure- und Alkalibeeinflussung der Quellung von Grundsubstanz und kollagener Masse am Beispiel von Nabelschnur (praktisch fast ganz überwiegend Grundsubstanz) und von Sehnengewebe (praktisch fast ganz überwiegend kollagene Substanz):

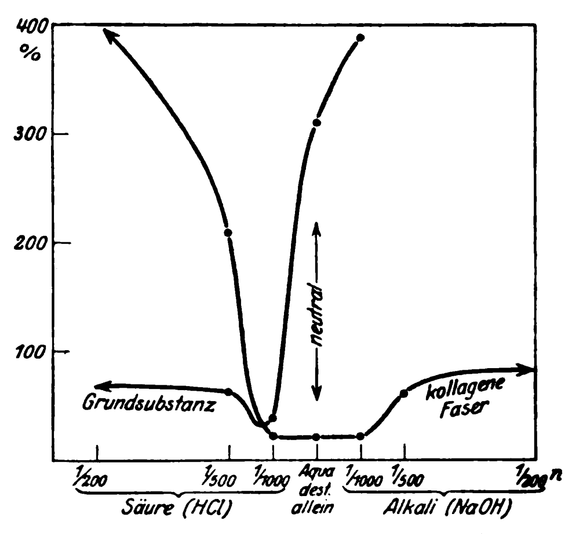


Abb. 6. Quellungsantagonismus von Grundsubstanz und kollagener Faser in Säure-Alkali-Lösungen.

Fast im strengsten Sinne des Wortes ist hier eine Spiegelbildlichkeit des Quellungsverhaltens vorhanden. Diese Versuche sind sehr gut reproduzierbar. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die der vorstehenden Abbildung zugrunde liegenden Zahlen nicht etwa ausgesuchten Messungen entsprechen, daß vielmehr die beiden Kurven gezeichnet sind nach Versuchen, die der eine von uns bereits 1913, d. h. vor der Erkennung dieser Art des Kurvenantagonismus in der Zeitschr. f. experim. Pathol.

[1]) *H. Schade*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 1. 1913.

u. Ther. Bd. 14, S. 24—26 niedergelegt hat. Aus den früheren Arbeiten (l. c.) ist auch die Berechtigung dafür zu ersehen, daß die Nabelschnur und das Sehnengewebe hier zur Charakterisierung des Verhaltens von Bindegewebsgrundsubstanz und von kollagener Faser dienen können.

Es ist eine notwendige Folge des Zusammenwirkens zweier derartiger Quellungsantagonisten, daß für das Bindegewebe als Ganzes in den Säure-Alkaliversuchen geringere Quellungsdifferenzen resultieren als wie man sie erhält, wenn die antagonistischen Substanzen einzeln derselben Milieubeeinflussung ausgesetzt werden. Auch dies sei am Beispiel einer Messung in $^1/_{100}$ normal Säure- und Alkalilösung veranschaulicht (Abb. 7).

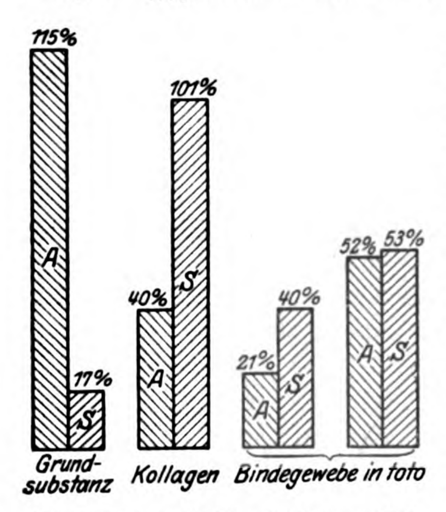


Abb. 7. Unterschied im Quellungsverhalten der Einzelkomponenten und des Bindegewebes als Ganzen in $^1/_{100}$ n-Säurelösung (S) und Alkalilösung (A).

Die für das Bindegewebe bei pathologischen Prozessen im Körper vorkommenden H—OH-Ionenverschiebungen bewegen sich nach den intravitalen Messungen von *Schade*, *Neukirch* und *Halpert* (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. *24*, 11. 1921) zwischen den Grenzwerten $[H] = 0{,}45 \cdot 10-7$ und $[H] = 25 \cdot 10-7$. Diese Reaktionsstrecke sei kurz als „intravitaler Reaktionsbereich" bezeichnet. Nur die auf dieser Reaktionsstrecke gelegenen Quellungserscheinungen des Bindegewebes kommen für die Verhältnisse im lebenden Körper in Betracht. Es war daher die Aufgabe, die auf dieser Teilstrecke sich zeigenden Quellungserscheinungen mit möglichster Exaktheit zu prüfen. Um die nötige Feinheit der H—OH-Ionenabstufung zu erreichen und ihre Innehaltung während des Versuches zu sichern, sind wir zur Benutzung von Pufferlösungen als Milieu der Gewebstücke übergegangen und zwar haben wir der größeren Sicherheit halber vergleichend sowohl in Phosphat- als auch in Acetatgemischen gemessen. In beiden Lösungen wurde dasselbe Ergebnis erhalten. Die Tabelle 11 und Abb. 8 möge das Ergebnis unserer Messungen am Unterhautbindegewebe[1]) als Ganzes zeigen:

Der Versuch lehrt, daß die Quellung des Bindegewebes auch bei Zugrundelegung solchen verfeinerten Maßstabes der H-Ionenabstufung noch gut einer Prüfung mit der Wägemethode zugängig ist. Die erhaltene Kurve gibt eindeutig zu erkennen, daß die Bindegewebsquellung im intravitalen Reaktionsbereich mit steigender H-Ionenkonzen-

[1]) Bindegewebe von Kind, 2 Tage post partum an Lebensschwäche gestorben.

Tabelle XI.

Bindegewebsquellung bei exakter Abstufung des Übergangs von alkalischer zu saurer Lösungsbeschaffenheit.

Art der Lösungen											
$^{3}/_{1}$ n PO_4H_3 . .	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
$^{3}/_{1}$ n prim. Na-Phosphat . .	—	30	30	30	30	30	15	7,5	3,6	1,8	—
$^{3}/_{1}$ n secund. Na-Phosphat	—	1,8	3,6	7,5	15	30	30	30	30	30	—
$^{1}/_{1}$ n NaOH . .	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24
Aqu. dest. . . .	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300
H. Ionenkonzentration		$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	$1{,}6 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-7}$	$4 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$0{,}5 \cdot 10^{-7}$	$2{,}5 \cdot 10^{-8}$	$1{,}2 \cdot 10^{-8}$	
Hautbindegewebe (Kind), je 2 Stücke											
Anfangsgewicht	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0.50	0,50	0,50
Nach 24 Stunden: Gewicht . .	0,68	0,40	0,40	0,42	0,41	0,43	0,45	0,44	0,48	0,45	0,51
	0,85	0,52	0,53	0,47	0,54	0,53	0,54	0.58	0,58	0,60	0,72
Nach 24 Stunden: Mittlere Zunahme in %	70	2	3	— 2	5	6,5	10,5	13	18	16	36
Nach 48 Stunden: Gewicht . .	0,80	0,36	0,36	0,38	0,38	0,44	0,46	0,47	0,51	0,54	0,60
	1,03	0,52	0,52	0,61	0,55	0,56	0,56	0,61	0,62	0,64	0,85
Nach 48 Stunden: Mittlere Zunahme in %	103	— 3	— 3	8,5	2,5	11	13,5	20	26	31,5	60

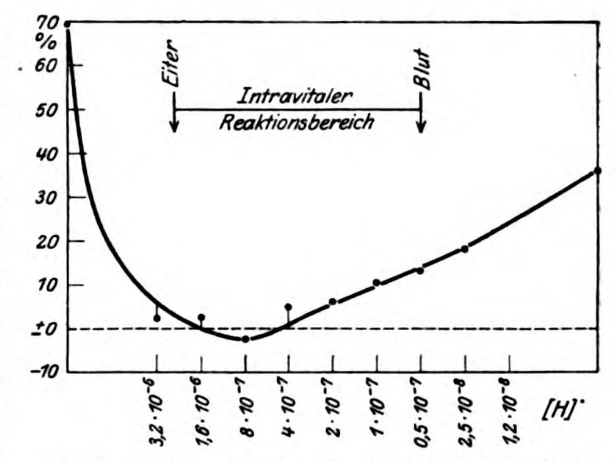


Abb. 8. Quellungsverhalten des Bindegewebes als Ganzen im Bereich der intravital vorkommenden H-OH-Ionenkonzentrationen.

tration zunächst über eine erhebliche Strecke hin absinkt und daß sodann nach *Durchschreiten eines Minimums* bei noch weiterer Zunahme der Milieusäuerung wieder ein Steigen der Quellung einsetzt[1]). Das Minimum wurde hier nach 24 Stunden bei $[H]^{\cdot} = 8 \cdot 10^{-7}$ gefunden; nach 48 Stunden war es weiter säurewärts geschoben.

Mit derselben Methodik wurden auch die Einzelkomponenten des Bindegewebes am Beispiel von Nabelschnur und Sehne geprüft. Um zugleich die Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Pufferlösung zu belegen, seien hier Versuche wiedergegeben, die statt in Phosphat- in Acetatgemischen durchgeführt sind (siehe S. 300):

Ein Vergleich der Abb. 9 und 6 ist sehr lehrreich. Der mit sehr verfeinerter Methodik gemessene engere Bezirk fügt sich als Teilausschnitt

[1]) Vgl. hierzu auch die von uns in der Kolloid-Zeitschr. **31**, 171 (1922) mitgeteilten Versuche.

Tabelle XII. ***Quellungsantagonismus von Grundsubstanz und Kollagen** (Nabelschnur und Sehne) **bei exakter Abstufung der H-OH-Ionenkonzentration in der Gegend des Neutralen.***

Art der Lösungen											
1/10 n Na-Acetat . .	—	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
1/100 n Essigsäure	—	—	—	—	—	96	48	24	12	6	3
1/10 n Essigsäure	—	153,6	76,8	38,4	19,2	—	—	—	—	—	—
1/1 n Essigsäure	30,6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Aqu. dest. .	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300	ad 300
H-Ionenkonzentration . . .	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$5{,}2 \cdot 10^{-5}$	$2{,}6 \cdot 10^{-5}$	$1{,}3 \cdot 10^{-5}$	$6{,}8 \cdot 10^{-6}$	$3{,}4 \cdot 10^{-6}$	$1{,}7 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-7}$	$4 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-}$
1. Nabelschnur.											
Anfangsgewicht	0,68	0,65	0,62	0,66	0,67	0,69	0,65	0,64	0,61	0,68	0,68
Nach 24 Stdn. Gewicht .	0,51	0,51	0,58	0,63	1,04	1,52	1,49	1,58	1,58	1,70	1,48
Nach 24 Stdn. Zunahme in % .	– 25	– 22	– 6	– 5	55	120	129	147	159	150	135
Nach 48 Stdn. Gewicht .	0,55	0,50	0,56	0,62	0,98	1,72	1,65	1,80	1,83	1,92	1,53
Nach 48 Stdn. Zunahme in % .	– 19	– 23	– 10	– 6	46	149	154	181	200	183	143
2. Sehne.											
Anfangsgewicht	0,29	0,29	0,27	0,27	0,25	0,26	0,25	0,25	0,27	0,27	0,26
Nach 24 Stdn. Gewicht .	0,80	0,67	0,49	0,44	0,32	0,28	0,27	0,27	0,29	0,28	0,28
Nach 24 Stdn. Zunahme in % .	176	131	82	63	28	8	8	8	7	3	8
Nach 48 Stdn. Gewicht .	0,90	0,75	0,54	0,50	0,38	0,31	0,29	0,28	0,29	0,29	0,31
Nach 48 Stdn. Zunahme in % .	210	158	100	85	52	19	16	12	7	7	19

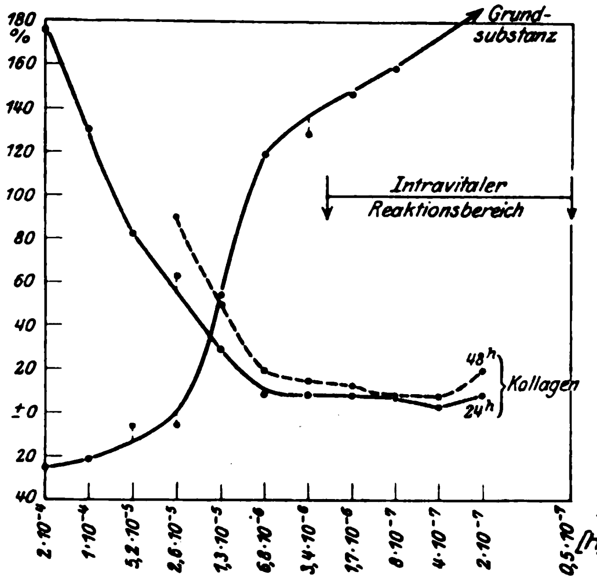


Abb. 9. Quellungsverhalten von Grundsubstanz und Kollagen im Bereich der intravital vorkommenden H-OH-Ionenkonzentrationen [1]).

vorzüglich dem größeren Rahmen ein. Diese Kurven besagen, soweit sie dem intravitalen Reaktionsbereich zugehören: ***die Grundsubstanz zeigt auf der ganzen Strecke mit jedem Alka-***

[1]) Die Quellung der Grundsubstanz ist in der Abbildung auch bei mehr alkalischer Reaktion als $8 \cdot 10^{-4}$ noch im Sinne des Ansteigens (vgl. Pfeil) weiter gezeichnet, da ein Gewichtsverlust durch Inlösunggehen von Grundsubstanz tatsächlich eine Mehrquellung bedeutet.

lischwerden eine Zunahme der Quellung, mit jedem Sauerwerden eine Entquellung; dabei ist die Grundsubstanz in der Größe der eintretenden Änderungen für diesen Bezirk dem Kollagen weit überlegen. Das Kollagen zeigt gleichfalls zunächst beim Sauerwerden des Milieus eine Quellungsabnahme; bald aber wird ein Minimum erreicht, jenseits dessen am Kollagen noch für eine merkliche Strecke des intravitalen Reaktionsbereichs wieder ein Ansteigen der Quellung vorhanden ist. Das Quellungsminimum des Kollagens fand sich bei $[H]^{\cdot} = 4 \cdot 10^{-7}$; das Minimum für die Grundsubstanz lag viel weiter im Sauren, war mit $[H]^{\cdot} = 2 \cdot 10^{-4}$ hier noch nicht sicher erreicht.

Vereinigt man diese Ergebnisse zur Konstruktion eines Gebildes, welches aus beiden Anteilen in Mischung besteht, so ergibt sich ein Verhalten, welches nach Quellung und Entquellung sowie nach Lage des Minimums durchaus demjenigen des Bindegewebes (Abb. 8) entspricht. Auch diese Übereinstimmung vermag die Angemessenheit der Verwertung von Nabelschnur und Sehne als Paradigma für die Bindegewebsgrundsubstanz und die kollagene Fasermasse zu bestätigen.

Wir haben weiter versucht, die dem Bindegewebe zugehörigen drei Quellungsminima (für die Grundsubstanz, für die kollagene Fasermasse

Tabelle XIII.

Bestimmung der Lage des Quellungsminimums für Grundsubstanz, für Kollagen und für Bindegewebe in toto bei exakt abgestufter H-OH-Ionenkonzentration.

Art der Lösungen								
1/10 n-Na-Acetat	—	—	30	80	80	80	80	80
1/100 n-Essigsäure	—	—	—	—	48	12	8	—
1/10 n-Essigsäure	—	—	76,8	19,2	—	—	—	—
1/1 n-Essigsäure	122,4	80,6	—	—	—	—	—	—
Aqu. dest.	ad 800	ad 800	ad 300	ad 800	ad 800	ad 800	ad 800	ad 800
H-Ionenkonzentration	$8 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$5{,}2 \cdot 10^{-5}$	$1{,}8 \cdot 10^{-5}$	$8{,}4 \cdot 10^{-6}$	$8 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-7}$	
1. Hautbindegewebe (Kind).				M				
Anfangsgewicht	0,85	0,84	0,48	**0,89**	0,40	0,37	0,85	0,84
Nach 24 Stunden: Gewicht	0,73	0,68	0,57	**0,44**	0,46	0,48	0,41	0,40
Nach 24 Stunden: Zunahme in %	100	85	88	**18**	15	16	17	18
Nach 48 Stunden: Gewicht	0,78	0,66	0,61	**0,47**	0,49	0,45	0,43	0,43
Nach 48 Stunden: Zunahme in %	123	94	42	**21**	22	22	28	26
2a. Nabelschnur.			M					
Anfangsgewicht	0,58	0,58	**0,59**	0,55	0,57	0,55	0,51	0,56
Nach 24 Stunden: Gewicht	0,93	0,89	**0,45**	0,54	1,07	1,08	1,08	1,58
Nach 24 Stunden: Zunahme in %	60	53	**−24**	−2	88	96	112	182
Nach 48 Stunden: Gewicht	0,96	0,98	**0,47**	0,50	1,88	1,24	1,31	1,67
Nach 48 Stunden: Zunahme in %	66	69	**−20**	−9	142	125	157	198
2b. Sehne.					M			
Anfangsgewicht	0,49	0,48	0,44	0.41	**0,41**	0,41	0,44	0,49
Nach 24 Stunden: Gewicht	2,66	1,88	0,68	0,48	**0,42**	0,44	0,47	0,61
Nach 24 Stunden: Zunahme in %	448	281	55	17	**2**	7	7	24
Nach 48 Stunden: Gewicht	7,31	2,42	0,77	0,52	**0,42**	0,44	0,47	0,61
Nach 48 Stunden: Zunahme in %	1892	404	75	27	**2**	7	7	24

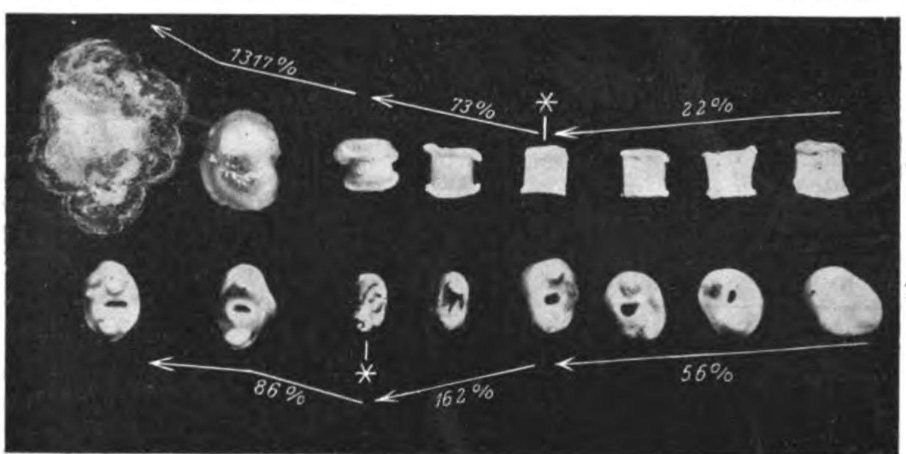


und für das Bindegewebe in toto) in einheitlicher Versuchsserie zu messen. Einer dieser Versuche, bei dem die Stücke von Nabelschnur, Sehne und Unterhautbindegewebe stets nebeneinander in einer und derselben Lösung zur Beeinflussung kamen, sei hier wiedergegeben (siehe Tabelle XIII, S. 301).

Ebenfalls an dieser (bezüglich der H-Ionenabstufung stärker zusammengedrängten) Tabelle zeigt sich, was wir als Regel aufstellen können, daß das Quellungsminimum des Bindegewebes in toto auf der Zwischenstrecke der Quellungsminima der Einzelkomponenten liegt und daß das Minimum sowohl des Kollagens als auch in geringem Maße noch des Bindegewebes in toto sich innerhalb des intravital möglichen Reaktionsbereiches befindet. Mit bestimmten Punkten der H-Ionenkonzentration aber können wir diese Minima zur Zeit nicht festlegen, da beim Vergleich der Werte aus verschiedenen Versuchsreihen, z. T. anscheinend wieder infolge Autolysestörung, immerhin noch zu große Differenzen bestehen.

Die Abb. 10 zeigt die Sehnen- und Nabelschnurstücke dieses letzten Versuchs nach 48 Stunden in photographischer Wiedergabe:

Sauer — Alkalisch



Sehne

Nabelschnur

Strecke der gemeinsamen Quellung | Strecke der antagonistischen Quellung | Strecke der gemeinsamen Entquellung

Intravitaler Reaktionsbereich

Abb. 10. Drei-Strecken-Typus der gepaarten Quellungen am Beispiel von Sehne und Nabelschnur.

(NB.: * bedeutet Lage der Minima; die Prozentzahlen lassen die Größe der Quellungsänderungen erkennen, welche jeweils den Teilstrecken entsprechen.)

Unter Zuhilfenahme dieser Abbildung sei eine Gesetzmäßigkeit herausgestellt, welche stets gelten muß, wenn zwei Substanzen räumlich nebeneinander in der Quellung beeinflußt werden, es sei denn, daß ge-

rade der sicher recht seltene Fall vorliegt, daß beide genau am gleichen Punkt ihr Quellungsminimum haben. Liegen die Quellungsminima an verschiedenen Orten der H—OH-Ionenkonzentration, so wird man stets wie in der Abb. 10 beim Übergang der alkalischen zur sauren Reaktion drei Strecken verschiedenen Verhaltens antreffen: zunächst eine Strecke der gemeinsamen Entquellung, bis zu jenem Punkt reichend, wo das erste Minimum ist, sodann zwischen diesem Minimum und dem zweiten eine Strecke der antagonistischen Quellung mit dem Erfolg eines mehr oder minder weitgehenden Ausgleichs des summarischen Wassergehalts und schließlich jenseits des zweiten Minimums eine Strecke von wieder gleichgerichteter Wirkung, nun aber im Sinne der gemeinsamen Quellung. Das Bindegewebe ist im Körper bei normalen Verhältnissen auf der erstgenannten Strecke eingestellt. Die Ausschläge beider Gewebskomponenten, der Grundsubstanz und der kollagenen Fasermasse, gehen stets, sich addierend, in gleicher Richtung. Bei pathologischen Verhältnissen, z. B. bei starker Entzündung aber rückt die Einstellung des Bindegewebes ins Gebiet der Strecke der antagonistischen Quellung und das „*Prinzip der Wassersparung*" [*Schade*[1])] kommt zur Verwertung, indem nun das beim Anstieg der Acidose freiwerdende Wasser der Grundsubstanz vom Kollagen durch Mehrquellung festgehalten und beim Absinken der Acidose hernach unter Entquellung des Kollagens wieder in rückläufiger Verwendung von der Grundsubstanz aufgenommen werden kann. Solches Verhalten muß allgemein als Ausdruck des „*Drei-Strecken-Typs für gepaarte Quellungen*" (*Schade*) charakteristisch sein. Sicher sind im Körper (vgl. S. 309) zahlreich hierhergehörige Fälle gegeben. Die vorstehend neugeprägten Wortbildungen mögen dazu dienen, die von uns gefundene Gesetzmäßigkeit bei der Anwendung auf die Körperverhältnisse mit möglichster Kürze zu kennzeichnen.

Die *Beeinflussung der Bindegewebsquellung durch Salze und durch Säure-, Salz- und Alkali-Salz-Kombinationen* ist andernorts von uns ausführlicher behandelt[2]). Hier seien nur kurz die Ergebnisse angeführt, soweit sie für die physiologischen und klinischen Fragen verwendbar sind: Die Salze, schon Kochsalzlösungen von 0,9%, wirken in ganz außerordentlichen Maße dämpfend auf die Säure-Alkali-Quellung der Gewebskolloide. Kochsalz bei neutraler Reaktion hat mit steigender Konzentration eine leichte Zunahme der Bindegewebsquellung zur Folge; diese Mehrquellung wird von der kollagenen Fasermasse getragen, die Grundsubstanz verhält sich auch hier gegensätzlich, ihre Quellung nimmt mit steigender Kochsalzkonzentration ab. Die verschiedenen Neutralsalze wirken auf die Bindegewebsquellung im Sinne der *Hof-*

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 1. 1913.
[2]) S. Anmerkung S. 281.

*meister*schen Reihe; Nitrate und Jodide wirken am stärksten quellend, sie sind dem Kochsalz als Quellmittel überlegen.

Nicht-Elektrolyte haben im Vergleich zu den Salzen, geschweige denn zu Säuren und Alkalien, eine sehr viel geringere Wirkung. Beim Harnstoff wurden in den für die Körperverhältnisse in Betracht kommenden Konzentrationen Quellungsausschläge, welche sich eindeutig aus der Fehlergrenze der Methodik herausheben, nicht gefunden.

Die Quellung an sich ist ein *Vorgang reversibler Art*: Auch am Bindegewebe haben wir volle Reversibilität, dem Quellungsgrad nach zu urteilen, erhalten[1]). Doch ist zu beachten, daß bei der enormen Labilität der Proto- und Paraplasmabestandteile eigentlich bei jeder Art der Beeinflussung, besonders bei stofflichen Änderungen des Milieus, chemische und adsorptionschemische Prozesse am Eiweiß die Quellung komplizieren. Nur soweit auch diese komplizierenden Prozesse reversibel sind, wird streng genommen eine Rückkehr in den ursprünglichen Quellungszustand zu erwarten sein.

Es ist schließlich noch wichtig, auch die *Geschwindigkeit der Quellungseinstellung des Bindegewebes* zu kennen. Eine zeitliche Messung der Quellung, welche den Verhältnissen des Bindegewebes im Leben gerecht wird, ist schwer anstellbar. Leicht aber ist es, die Quellung am exstirpierten Hautbindegewebe zeitlich genau zu verfolgen. Offenbar sind bei einem Gewebstück, welches zum Quellungsausgleich in eine Lösung hineingelegt wird, die Bedingungen des Austausches ganz ungleich schlechter als bei der normalen Durchspülung vom Capillarsystem her. Aber auch so schon haben wir eine Geschwindigkeit erhalten, welche durch ihre Höhe — zumal in Anbetracht der Größe des Hautbindegewebstückes (rechteckig ausgeschnitten mit den Seitenlängen 2,8 und 0,7 cm und einer Dicke von 0,3 cm) — sehr überrascht. Die Tabelle XIV und Abb. 11 gibt des näheren die Daten und den Verlauf. In 3 Stunden ist selbst bei solchem Gewebsblock schon die Hälfte der nach 48 Stunden gemessenen Quellung erreicht. In der ersten Stunde allein hat sich fast ein Viertel des Gesamtausgleiches vollzogen. Diese Messungen geben ein Recht, im lebenden Körper, wo der Stoffdurchtritt durch die Capillarwand fast momentan erfolgt und wo für die Quellung überall nur mikroskopisch feine Schichten Gewebes in Frage kommen, eine vielfach vermehrte, also sicher sehr große Geschwindigkeit der Quellungsvorgänge anzunehmen.

Teil II. Anwendungen.

Die Quellung des Bindegewebes ist vorstehend in ihren wichtigsten Erscheinungen beschrieben. Für die extracellulären Gewebskolloide wurde ein in seiner Gesetzmäßigkeit gut übersehbares Gesamtbild des

[1]) Vgl. die Versuche in der Kolloid-Zeitschr. **31**, 171 (1922).



Tabelle XIV.

Zeitlicher Verlauf der Quellung von Hautbindegewebe (2,8 : 0,7 cm) in 1/50 n-Essigsäure:

Anfangsgewicht . .	0,50
Nach 10 Min. . .	0,55
„ 20 „ . .	0,58
„ 30 „ . .	0,63
„ 40 „ . .	0,65
„ 50 „ . .	0,66
„ 60 „ . .	0,68
„ 70 „ . .	0,72
„ 80 „ . .	0,75
„ 90 „ . .	0,76
„ 100 „ . .	0,78
„ 110 „ . .	0,80
„ 120 „ . .	0,82
„ 4 Stunden .	0,99
„ 6 „ .	1,09
„ 7 „ .	1.12
„ 24 „ .	1,24
„ 48 „ .	1,29

Quellungsverhaltens gewonnen. Es gilt, diese neuen Ergebnisse dem Rahmen unseres physiologischen und klinischen Wissens einzufügen. Die Enge des verfüglichen Raumes macht auch für diesen Teil unserer Ausführungen größte Kürze notwendig. Von einem Eingehen auf die Literatur dieses Gebietes mußte Abstand genommen werden.

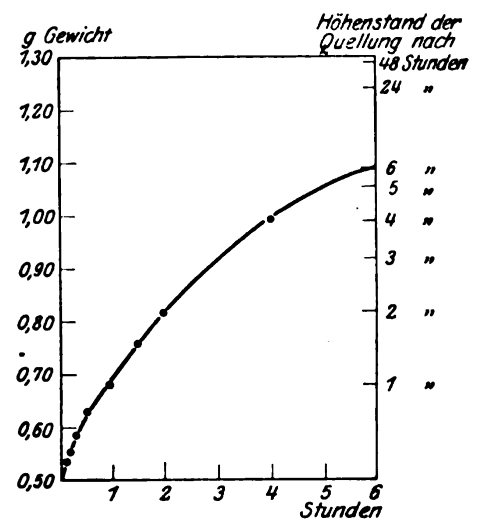


Abb. 11. Kurve des zeitlichen Verlaufs der Quellung von Hautbindegewebe in 1/50 n-Essigsäurelösung.

Durch die Untersuchungen der Anatomen steht fest, daß Blutgefäße und Organzellen sich nirgendwo im Körper unmittelbar berühren. Stets ist eine Schicht Bindegewebes zwischengelagert. Histologisch ist es für das Bindegewebe gegenüber allen anderen Gewebsarten kennzeichnend, daß bei ihm die Masse der Zellzwischensubstanz die Masse der Zellen bei weitem übertrifft. Physikochemisch stellt das Bindegewebe mit seinem quantitativ überwiegenden Anteil eine extracelluläre Kolloidmasse dar, welche, zwischen Blutgefäß und Organzelle eingeschoben, den Stoffverkehr auf der Zwischenstrecke beider vermittelt. Die Capillarwand und die Zellmembran treten komplizierend hinzu. Insgesamt haben wir es demnach, wie die Abb. 12 im Schema zeigt, mit zumindest fünf verschiedenen Ge-



bilden zu tun: drei breitere kolloide Systeme, das Blutplasma mit den Blutkörperchen, die Bindegewebsubstanz mit den kollagenen Fasern und das Zellprotoplasma mit der noch völlig unübersehbaren Mannigfaltigkeit seiner Einzelbestandteile, und eingeschoben dazwischen zwei besonders geartete zarte Kolloidwände, die Capillarwand und die Zellmembran. Nur wenn es gelingt, diese fünf verschiedenen Gebilde in ihrer funktionellen Eigenart getrennt zu erfassen und sodann in ihrem Zusammenwirken zu verstehen, wird ein Einblick in die Vorgänge möglich, die man bislang zumeist kurz unter dem Begriff des Stoffaustausches zum „Gewebe" zusammengefaßt hat. Zunächst sei versucht, die Wirkungsart der zwei Scheidewände physikochemisch näher zu präzisieren.

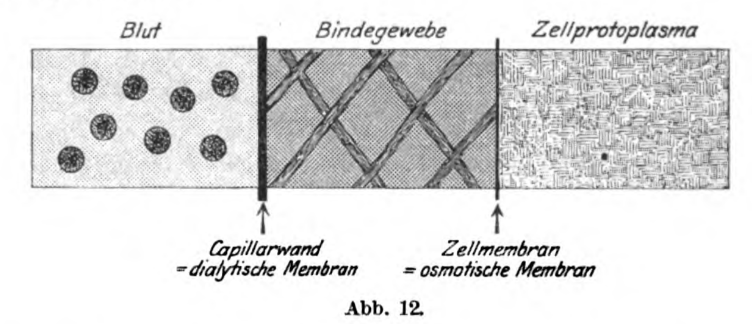


Abb. 12.

Über das Verhalten der *Capillarwand* ist physikochemisch folgendes bekannt. Durch intravasculäre Injektion gesetzte Konzentrationsänderungen des Blutes bewirken mit weitgehendem Sicheinfügen unter die osmotischen Gesetze eine Wasserbewegung durch die Capillarwand vom Ort des niederen zum Ort des höheren osmotischen Druckes. Derselbe Vorgang wird vom Bindegewebe aus bei dort applizierten Konzentrationsänderungen erhalten. Weiter steht fest, daß die Capillarwand in beiderlei Richtung für alle echtgelösten Substanzen, nicht aber — wenigstens allgemein nicht — für Kolloide wie Serumeiweiße usw. durchgängig ist. Diese Vereinigung von Osmose und Diffusion reiht die Capillarwand in funktioneller Beziehung den kolloiden Membranen ein, die man als dialytische zu bezeichnen pflegt. Eine jede Dialysiermembran (aus Gelatine, Kollodium usw.) wirkt im Enderfolg ähnlich wie ein Filter, welches die Kolloide von einer bestimmten Größe an zurückhält, sonst aber alles, Wasser, Salze und Nichtelektrolyte durchläßt. Dies gilt nur hinsichtlich des schließlich erreichten Endergebnisses, nicht aber für die Zwischenstadien der Dialyse. Während der Zeit des Ausgleichs kommen die Unterschiede der Diffusionsgeschwindigkeit der Einzelstoffe durchaus merklich zur Geltung. Auch bei der Capillarwand hat man für die Einzelgeschwindigkeiten der Diffusion die sonst übliche Reihe gefunden: Wasser > Elektrolyte > Nichtelektrolyte und eben-

falls unter den Elektrolyten noch wieder ein Sicheinfügen in die speziellere Skala $Cl > Br > J > NO_4 > SO_4 + HPO_4$. Aus diesen Unterschieden der Diffusionsgeschwindigkeit resultiert vorübergehend ein sehr kompliziertes Bild der Austauschprozesse. Die Partialdrucke der Einzelsubstanzen kommen in ungleichem Tempo zum Ausgleich und erreichen zu völlig verschiedener Zeit den Endwert der Ruhe. Insbesondere folgt aus der überragenden Durchtrittsgeschwindigkeit des Wassers, daß im Anfangsstadium der Dialyse der Ausgleich des Wassers gegenüber den sonstigen Partialausgleichen stets einen Vorsprung gewinnt, so daß vorübergehend eine erhebliche Annäherung an die Austauschverhältnisse bei einer semipermeablen, d. h. im strengen Sinne osmotischen Membran eintritt, wo das Wasser allein der wandernde Teil ist. Namentlich bei der Injektion hochkonzentrierter Massen, insbesondere solcher langsam diffundierender Art ist die Bedingung zum Voraneilen des Wasserausgleichs günstig und tritt demgemäß auch im Anfangsstadium der Dialyse die Ähnlichkeit zum Vorgang bei der osmotischen Membran stärker hervor. Solche vorübergehende Annäherung an die Art eines osmotischen Prozesses ist ganz allgemein für das Erststadium einer Dialyse charakteristisch.

Während die Capillarwand sich in solcher Art[1]) als typische Dialysiermembran zeigt, ist die physikochemische Durchlässigkeit der *Zellmembran*[2]) eine grundsätzlich andere. Sie entspricht weitgehend dem Verhalten einer osmotischen Membran; für Wasser besteht Durchlässigkeit, sonst aber ist die Zellmembran für die meisten Substanzen, insbesondere für alle Elektrolyte, im praktischen Sinne undurchlässig. Für das Verhalten der Zellen gegenüber der Außenlösung gelten, sofern man von der Permeabilität der lipoidlöslichen Stoffe und von den noch völlig ungeklärten Verhältnissen der Zellernährung absieht, in erheblicher Strenge die osmotischen Gesetze.

Für die Einzelsubstanzen im Stoffverkehr zwischen Blut und „Gewebe“ ergibt sich zufolge dieser Verschiedenheit der beiden Membranen eine *dreifach verschiedene Begrenzung des zum Austausch verfüglichen Raumes*. Dem Wasseraustausch ist nirgendwo innerhalb des Körpergewebes eine impermeable Scheide gezogen; das *Wasser* kann sich trotz Capillarwand und Zellmembran überall zwischen Zellprotoplasma, Bindegewebe und Blut hin und her bewegen. Die *echtgelösten Stoffe* sind in ihrem freien physikochemischen Austausch auf den Bezirk von Blut und Bindegewebe beschränkt. Nur die zwei wichtigsten Stoffwechselendprodukte des Körpers, die Kohlensäure und der Harnstoff, sowie überhaupt die *lipoidlöslichen Substanzen* können die Zellmembran

[1]) Vgl. S. 326.

[2]) Auch die „Zellmembran“ sei hier lediglich nach dem funktionellen Ergebnis, welches sie für den Stoffaustausch hervorbringt, betrachtet.



frei passieren, ihnen ist gleich dem Wasser der Gesamtbereich des Körpers zur Diffusion verfüglich. Den *Kolloiden* sind die engsten Grenzen gezogen, sie können weder die Capillarwand noch die Zellmembran passieren, sie bleiben dem Bereich, in dem sie sich befinden, sei es nun Blut, Bindegewebe oder Zelle, dauernd erhalten, soweit nicht in besonderer Art, z. B. durch aktive Aufnahme seitens der Zelle oder auf dem Umwege des chemischen Abbaues zu echtlöslichen Spaltstücken oder sonstwie auch für sie ein Wandern ermöglicht wird.

Keines jener *drei Hauptsysteme* Blut, Bindegewebe, Zellprotoplasma ist nach seinem physikochemischen Verhalten einem einfachen Lösungsraum vergleichbar. Alle drei Systeme sind typisch kolloider Art, gallertig flüssig bis gallertig fest. Eine besondere Energie, welche die Raumverteilung des Wassers beeinflußt, tritt zufolge dieser Kolloidbeschaffenheit hinzu. Bei den festen Gallerten wird sie als Quellungsdruck definiert. Ebenfalls im Blutplasma ist als Folge der kolloiden Wasserbindung ein Druck analog dem Quellungsdruck des Gewebes vorhanden. Er ist vielfach, wie auch in dieser Mitteilung bisher geschehen, ebenfalls als „Quellungsdruck" bezeichnet. Sicher ist der Druck, der in Lösungen von den Kolloiden bewirkt wird, in mancher Art (namentlich hinsichtlich der Entstehung) von dem Quellungsdruck der Gallerten verschieden. Es wird nützlich sein, diesem Unterschied auch bei der Benennung Geltung zu verschaffen. Wie schon auf dem letzten Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden zum Ausdruck kam, ist die hier erforderliche Unterscheidung mit der bisher verfüglichen Nomenklatur nicht möglich. Wir möchten vorschlagen, in Gegenüberstellung zum osmotischen Druck summarisch allen flüssigkeitansaugenden Druck, welcher in Lösungen oder Gallerten durch die Kolloide hervorgebracht wird, als „*onkotischen Druck*" (ὄγκος = Quellung) zu bezeichnen. In gleicher Gegenüberstellung träte dann der Osmose auf dem Gebiet der echten Lösungen die „Onkose" auf dem kolloiden Gebiet an die Seite. Wir erhalten so einen dem Quellungsdruck übergeordneten Begriff; er ermöglicht eine einheitliche Bezeichnung dessen, was experimentell mit den physikochemischen Methoden als durch die Kolloide geschaffener Druck im Blutplasma und im Gewebe quantitativ meßbar ist, und er läßt zugleich dem Begriff des Quellungsdruckes seine Besonderheit, seine Begrenztheit in der Anwendung auf die festen resp. halbfesten Gallerten. In dieser Art sei schon hier in der weiteren Untersuchung zwischen onkotischem Druck und Quellungsdruck unterschieden.

Der *onkotische Druck des Blutserums* beträgt nach *E. H. Starling* u. a. 3—4 cm Hg. Wir haben diesen Wert in eigenen Messungen bestätigt gefunden. Aber auch sonst lassen sich für das Blut einige vom Standpunkt der Onkose wichtige Angaben machen. Ähnlich wie wir es oben für die Bindegewebsgrundsubstanz und die kollagene Faser-



masse fanden, ist ebenfalls bei den Bestandteilen des Blutes ein gegensätzliches Verhalten der Wasserbindung vorhanden. Es sind die *Blutkörperchen und die Serumeiweiße*, welche sich hier als ausgesprochene *Antagonisten* gegenüberstehen. Am deutlichsten tritt dies bei der Säure-Alkalibeeinflussung hervor. Nach *Hamburger* und *v. Korányi* u. a. läßt jeder kleinste Zusatz von Säure zum Außenmedium die roten Blutkörperchen anschwellen, jede kleinste Vermehrung des Alkalis ihr Volumen abnehmen. Die Eiweiße des Serums zeigen nach den Messungen von *L. Adamson* und *H. E. Roaf*[1]) ein gerade entgegengesetztes Verhalten: ein Zusatz von Alkali zum Serum bewirkt einen Anstieg des onkotischen Druckes = Mehrquellung der Kolloide, und umgekehrt ein kleiner Zusatz von Säure eine Abnahme des onkotischen Serumdruckes = Entquellung der Kolloide. Aber auch für die Salzwirkung ist solcher Antagonismus wahrscheinlich: die Serumeiweiße, sowohl Serumalbumine als auch Serumglobuline, zeigen in neutraler Lösung bei steigendem Kochsalzgehalt[2]) steigende Quellung; die Blutkörperchen aber reagieren osmotisch, ihr Volumen wird bei steigendem Kochsalzgehalt kleiner. Zieht man die Grenzen der Prüfung weiter, d. h. dehnt man die Untersuchung bis über stärkere Säure-Alkalikonzentrationen aus, so tritt auch noch zwischen den Eiweißen des Serums untereinander ein Antagonismus zutage. Die Albumine und Globuline haben entsprechend der verschiedenen Lage ihrer isoelektrischen Punkte ebenfalls eine verschiedene Lage ihrer Quellungsminima. Bei ihrer „gepaarten Quellung" in Säure-Alkalilösungen muß daher notwendig ein Verhalten resultieren, wie es dem oben von uns beschriebenen „Drei-Strecken-Typus" entspricht; auf der Strecke zwischen den Minima, d. h. zwischen $p_H = 3{,}6 \cdot 10^{-6}$ und $p_H = 2 \cdot 10^{-5}$, ist ein ausgeprägter Quellungsantagonismus dieser beiden Eiweiße gegeben. Da dieser Reaktionsbereich beim Blut intra vitam nicht realisiert ist, findet diese Gegensätzlichkeit für die Körperverhältnisse indes keine Verwendung.

Auch am Blut läßt sich nach Eintritt der Gerinnung zum Blutkuchen die Methodik der vergleichenden Quellungsmessung verwerten. Unsere Blutkuchenstücke wurden aus dem Innern großer Blutkuchen mit scharfem Messer (Mikrotommesser) herausgeschnitten. Zur besseren Festigung des Blutkuchens war das Blut nach seiner Gerinnung zunächst 24 Stunden im Eisschrank belassen. Nur solche Blutkuchen wurden benutzt, bei denen das Serum noch so gut wie ganz in der festen Masse

[1]) Zitiert nach Kolloid-Zeitschr. **13**, 35. 1913 (*B. Moore* und *H. E. Roaf*). Diese Autoren haben ferner ein Quellungsminimum der Serumeiweiße im Leicht-Sauren gefunden.

[2]) Diese Wirkung geht bei den meisten Neutralsalzen bei hohen, physiologisch nicht mehr in Betracht kommenden Konzentrationen in eine fällende Wirkung über.



verblieben war. Der Versuch von Blutkuchen I (Tabelle XV) mag als Beispiel des Durchschnittsverhaltens dienen. Trotz der stark verschiedenen Beeinflussung, wie sie bei den verwendeten Säure-, Alkali-

Tabelle XV.

Quellungsverhalten des Blutkuchens in Alkali-, Säure- und Salzlösungen.

Blutkuchen I, 1 Tag alt, ziemlich fest.

In 50 ccm-Lösung	Anfangsgewicht	Nach 2 Stunden		Nach 24 Stunden		Nach 48 Stunden	
		Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %	Gewicht	Zunahme in %
$^1/_{100}$ n-HCl + 0,9% NaCl	6,56	—	—	7,22	10	7,17	9
$^1/_{100}$ n-NaOH+0,9% NaCl	6,50	—	—	6,52	0	6,67	3
0,1% NaCl-Lösung . .	6,58	—	—	7,44	13	7,80	19
0,9% NaCl-Lösung . .	5,94	—	—	5,82	—2	6,19	4
3% NaCl-Lösung . . .	5,90	—	—	6,40	8	6,57	11
Blutkuchen II, 1 Tag alt, ziemlich fest.							
$^1/_{100}$ n-HCl + 0,9% NaCl	4,57	4,97	9	5,34	17	5,34	17
$^1/_{100}$ n-NaOH+0,9% NaCl	4,68	4,95	6	5,57	19	5,43	16
0,1% NaCl-Lösung . .	3,83	4,10	7	4,45	16	4,37	14
0,9% NaCl-Lösung . .	3,65	3,89	7	4,19	15	4,18	15
3% NaCl-Lösung . . .	3,78	4,23	12	4,49	19	4,53	20

und Salzlösungen gegeben ist, zeigt der Wassergehalt des Blutganzen nur geringe Differenz; in 15% Schwankung nach 24 Stunden ist der ganze Unterschied enthalten. Geradezu ein Musterbeispiel der Konstanz aber bietet der Versuch des Blutkuchens II. Die einwirkenden Säure-, Alkali- und Salzlösungen in der angegebenen Menge bedeuten sicherlich im Vergleich zu dem im Körper Gebotenen eine sehr starke Probe für die Quellungskonstanz des Blutganzen, und doch wird aller Unterschied dieser Lösungen mit nur 3% Quellungsdifferenz (24 Stunden) der Einzelstücke untereinander beantwortet, einem Wert, der nicht einmal aus der Fehlergrenze der Messungen herausgeht. Dieses Beispiel zeigt die ganz außerordentliche Befähigung des Blutes zur Aufrechterhaltung seiner Quellungskonstanz. Das Resultat als solches ist hier das Wesentliche. Es wird in seinem Wert für die Körperverhältnisse dadurch nicht verringert, daß an seinem Zustandekommen sicher nicht allein der Quellungsantagonismus zwischen den Plasmaeiweißen und Blutzellen, sondern daneben auch — vielleicht sogar in noch wichtigerer Rolle — das hochgradige Pufferungsvermögen des Blutes seinen Anteil hat. Physiologisch ist ferner von größter Bedeutung, daß, wie aus den Untersuchungen von *Hamburger*[1]) und *v. Korányi* und *Bence*[2])

[1]) *Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre Bd. I, S. 291 ff. 1902—1904.

[2]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **110**, 513. 1905.



bekannt ist, der ausgleichende Wechsel im Wassergehalt zwischen Blutplasma und roten Blutkörperchen auch durch die Kohlensäure beim normalen Hin- und Herpendeln vom arteriellen Zustand zum venösen und wieder zurück zum arteriellen zuwege gebracht wird. Ebenfalls die Ergebnisse der Refraktometrie sind hier von Wert. Zwar erhält der onkotische Druck nicht allein durch die Eiweißkonzentration, sondern daneben noch durch die spezielle Zustandsform der Eiweiße (z. B. durch Säure, Salze usw. veränderlich) sein Maß. Immerhin aber ist es sehr bemerkenswert, daß unter Verhältnissen, wo die Zustandsänderungen der Serumeiweiße als relativ gering angenommen werden können, d. h. bei Gesunden im Zustand strengster Körperruhe, durch die Refraktometrie eine sehr weitgehende Konstanz im Blut gefunden wird. „Stellt man die bei völliger Ruhe gewonnenen Werte zusammen, so zeigt sich eine große Konstanz für das Einzelindividuum. Die meisten gesunden Personen haben — während Wochen und Monaten — nahe übereinstimmende Konzentrationswerte, einzelne aber weisen ständig niedrigere Werte auf“ [*A. Böhme*[1])].

Diese individuelle Konstanthaltung der Kolloide des Blutes ist für die Regulierung der Quellungsdrucke im Gesamtkörper sehr nützlich. Wie wir oben sahen, sind dank der Wasserdurchlässigkeit der Capillarwand und der Zellmembran alle drei Teile, das Zellprotoplasma, das Bindegewebe und das Blutplasma, zu einer Einheitlichkeit des Quellungsausgleichs verbunden. Das Zellprotoplasma kann vom Bindegewebe, das Bindegewebe vom Blut her eine Quellungsdruckregulierung erfahren. Die relative Konstanz des onkotischen Druckes im Blutplasma stellt allgegenwärtig im Körper ein gut fixiertes Normalniveau dar, nach dem das Bindegewebe und weiterhin dann wieder die Organzellen sich im Quellungsdruck ausgleichen und so auch ihrerseits einen Normalwert gewinnen und erhalten können. Nachdem die Lunge vorbereitend die H-Ionen reguliert hat, spannt im weiteren Kreislauf des Blutes die Niere durch Abpressung von Lösungswasser gewissermaßen stets wieder nur die Feder des Quellungsdruckes, auf welchen sich die übrigen Kolloide des Körpers je nach ihrem Über- oder Unterdruck mit Wasseraufnahme oder Wasserabgabe im ständigen Ausgleich einstellen können.

Dabei aber sind die Verhältnisse im einzelnen für die Bindegewebsquellung und für die Zellquellung noch wieder verschieden. Das quellende Bindegewebe hat die Möglichkeit, durch die Capillarwand als dialytische Membran Lösungsflüssigkeit, d. h. Wasser + Serumsalze, heranzuziehen, ohne daß dabei mehr als der onkotische Druck des Blutplasmas überwunden zu werden braucht. Die Zellmembran läßt dagegen als semipermeable Wand im physikochemischen Austausch im

[1]) *A. Böhme*, Über die Schwankungen der Serumkonzentration beim gesunden Menschen. Habilitationsschrift Kiel 1911.

wesentlichen nur das Wasser allein durchtreten[1]). Bei der Quellung des Zellprotoplasmas ist daher nicht nur der onkotische Druck, sondern zugleich auch der osmotische Druck des Außenmilieus zu überwinden. Dies muß sich in der Weise geltend machen, daß die Quellung des Zellprotoplasmas bereits bei einer relativ geringeren Volumenänderung ihren Abschluß findet. In gleichem Sinne wird es wirken, daß die Zellmembran der Sitz einer relativ sehr erheblichen Oberflächenspannung ist: auch durch diese mechanische Pressung wird für den Protoplasmabereich das Maß der bei einer Quellungsdruckdifferenz auftretenden Wasserverschiebung geringer. Beide Momente wirken dahin zusammen, daß das Bindegewebe bei gleicher onkotischer Druckdifferenz mit größeren Quellungsausschlägen reagiert als der Zelleib. Der onkotische Flüssigkeitsausgleich wird in dieser Art bevorzugt in das Bindegewebe geleitet; die Zelle nimmt, wie im Interesse der Erhaltung ihrer Volumenkonstanz durchaus nützlich erscheint, einen quantitativ nur geringeren Anteil. Die pathologisch-mikroskopische Erfahrung steht hiermit im besten Einklang.

In der Tabelle XVI ist der Versuch gemacht, die bei physiologischen Verhältnissen an der Capillarwand wirksamen *Beträge des onkotischen, mechanischen und osmotischen Druckes, einheitlich auf den Druckwert cm Hg bezogen, zusammenzustellen*:

Tabelle XVI.
Zusammenstellung der an der Capillarwand wirkenden Drucke bei physiologischen Verhältnissen.

	Absolute Höhe der Druckwerte		Differenzgröße beiderseits der Capillarwand
	im Blutplasma	im Bindegewebe	
Onkotischer Druck	3—4 cm Hg	annähernd gleich Blutwert; ca. 3—4 cm Hg	0 bis vielleicht ca. 1—2 cm Hg[2])
Mechanischer Druck	= capillarer Blutdruck = ca. 3—6 cm Hg	= Gewebsspannung; ca. $^2/_3$ des Capillardrucks; d. h. = 2—4 cm Hg[3])	ca. 0—4 cm Hg[3])
Osmotischer Druck	Δ 0,55—0,58 = ca. 500—530 cm Hg	annähernd gleich Blutwert, doch um ca. Δ = 0,02 gesteigert = ca. 520-550 cm Hg[4])	ca. 0—20 cm Hg[5])

[1]) Von der Berücksichtigung der lipoidlöslichen Stoffe, welche bekanntlich die Zellmembran permeieren, ist hier Abstand genommen, da sie gegenüber den sonstigen osmotisch wirksamen Stoffen an Menge praktisch sehr zurücktreten.

[2]) Dieser Wert ist besonders unsicher; er soll nur besagen, daß wir bei physiologischen Verhältnissen die onkotische Differenz zwischen Blutplasma und Bindegewebe bei der Voraussetzung gleicher mechanischer Pressung für sehr gering halten.

[3]) Auch hier ist nur eine ungefähre Schätzung möglich; wir haben die Ver-



Die Werte lassen an Exaktheit noch vieles zu wünschen übrig. Gleichwohl können sie zu einer ersten ungefähren Orientierung dienen. In der Höhe des absoluten Betrages hebt sich der osmotische Druck völlig aus den anderen Druckwerten heraus. Doch kann die absolute Höhe wenig besagen. Da die Capillarwand stets beiderseits von Lösung umspült wird, so ist beim osmotischen Druck — ebenso wie bei den anderen Druckarten — immer nur jener Teilbetrag maßgebend, mit welchem sich die beiderseits der Membran befindlichen Lösungen unterscheiden. Über die Größe der an der Capillarwand physiologisch auftretenden Druckdifferenzen ist in der dritten Spalte der Tabelle, soweit möglich, ein Anhalt gegeben. Auch hier ist eindeutig dem osmotischen Druck die größte Differenz erreichbar. Wenn an der Capillarwand irgend größere Konzentrationsgefälle gegeben sind, wird demnach die osmotische Wirkung (in der oben beschriebenen Doppelform als Dialyse und als Osmose) praktisch die vorherrschende sein. Wo geringere osmotische Gefälle gegeben sind, rücken aber die Differenzwerte des mechanischen und onkotischen Druckes dem osmotischen Differenzbetrag näher, d. h. mit absinkender Konzentrationsdifferenz wird mehr und mehr neben dem osmotischen Druck auch der mechanische und schließlich auch der onkotische Druck zur Geltung gelangen. Bei sehr geringer oder fehlender osmotischer Differenz kann sehr wohl der mechanische Druck und ebenso auch der onkotische Druck die Richtung und Größe des Flüssigkeitsstromes bestimmen.

Es ist wichtig, die *spezielle Wirkung des onkotischen Druckes* hier noch näher zu betrachten. Der onkotische Druck des Blutplasmas hat beim Flüssigkeitsaustausch des Capillargebietes eine ganz besondere Bedeutung. Eine schematische Zeichnung, welche die Verhältnisse des mechanischen Druckes im Gebiet der Capillaren zur Darstellung bringt, möge hier als Ausgang dienen.

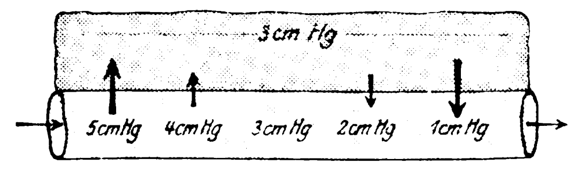


Abb. 18.

In diesem Schema ist das Absinken des Blutdruckes in der Capillare

hältniszahl $^2/_3$ den Arbeiten *Landerers* (l. c.) entnommen. Dabei ist von allem akzidentellen mechanischen Druck (durch Lagerung, Muskelspannung usw. usw.) völlig abgesehen.

[4]) Der Δ-Wert von 0,02 entspricht nach *v. Koranyi* u. a. ungefähr der Differenz, welche sich zwischen arteriellem und venösem Blut beim Durchlauf durch die Gewebe ausbildet; dieser Wert kann annähernd das Plus an osmotischem Druck im Gewebe kennzeichnen.

[5]) Eine Differenz von $\Delta = 0{,}02$ zwischen arteriellem Blut und Gewebsflüssigkeit würde 18,2 cm Hg entsprechen.

durch Einsetzung der zugehörigen cm-Hg-Werte kenntlich gemacht; solchem Wechsel des Druckes im Blut steht auf der anderen Seite der Capillarwand, im Bindegewebe, ein auf der ganzen Strecke annähernd gleichbleibender[1]) Wert der mechanischen Gewebspannung (hier nach *Landerer* = etwa $^2/_3$ des arteriellen Capillardruckes gesetzt) gegenüber. Wenn beiderseits der Capillarwand einfache echte Lösungen ohne osmotischen Unterschied vorhanden wären, so würde zufolge der mechanischen Druckdifferenz ein Filtrationsvorgang aufzutreten bestrebt sein, wie er nach Richtung und Größe den eingezeichneten Pfeilen entspricht: im arteriellen Capillargebiet eine „Transsudation zum Gewebe", im venösen Capillargebiet eine „Rücktranssudation zum Blut". Wie die Modellversuche von *M. Körner*[2]) und *R. Klemensiewicz*[3]) lehrten, ist solcher Prozeß nur bei erheblicher Starre des Gefäßrohres realisierbar; wurden im Modellversuch Membranen, welche in ihrer Nachgiebigkeit auch nur einigermaßen den Capillarwänden im Körper entsprachen, benutzt, so führte der von außen wirkende Überdruck anstatt zur Rücktranssudation nur mechanisch zur Capillarwandverschiebung und zum Zusammenpressen des Gefäßrohres. In diesem Umstand ist nach den genannten Autoren eine sehr erhebliche Schwierigkeit für das Verständnis der intravital erfolgenden Rücktranssudation gegeben. Diese Schwierigkeit wird durch Mitberücksichtigung der osmotischen Verhältnisse nicht behoben. Das Übergewicht des osmotischen Druckes des Gewebes (durch CO_2 usw.) gegenüber dem des arteriellen Capillarblutes kann wohl den Einstrom zum Gewebe im arteriellen Capillargebiet verstärken; nicht aber läßt sich, da der osmotische Druck im Blut nicht höher als im Gewebe ansteigen kann, aus der osmotischen Energie ein Druck herleiten, welcher im venösen Capillarteil, vom Gefäßinnern aus anziehend wirkend, die Zusammenpressung der Capillarwand zu verhindern vermöchte. Erst durch die Einführung der Onkose ist hier das Verständnis gefördert. Eine *kolloide Masse*, sei sie flüssig oder gallertig, *nimmt*, wenn sie mechanisch in einem Dialysierschlauch zur Flüssigkeitsabgabe gezwungen wird, *ähnlich einem elastischen Körper den mechanischen Druck in sich auf;* geht die Preßwirkung zurück, so ist in der Masse selber das Bestreben zur Wiederherstellung der ursprünglichen Flüssigkeitssättigung vorhanden. Diese onkotische Betrachtung,

[1]) Von der Mitberücksichtigung des Ansteigens der Gewebsspannung durch die Vermehrung der Flüssigkeitsfüllung ist in diesem Schema Abstand genommen, da die Verhältnisse der Gewebsspannung für die hier behandelte Frage der „Rücktranssudation" keine Änderung prinzipieller Natur bringen. Bei der Aufstellung des Gesamtgleichgewichtes der Kräfte darf natürlich die Gewebsspannung mit ihren Änderungen nicht fehlen.

[2]) *M. Koerner*, Die Transfusion im Gebiet der Capillaren. Wien 1874.

[3]) *R. Klemensiewicz* in *Krehl-Marchand*, Handb. d. allg. Pathol. Bd. II (I), S. 356ff.



welche sich eng an die *Starling-Bagliss*schen Auffassungen anlehnt, lehrt uns innerhalb des Blutplasmas als Folge der mechanischen Abpressung durch den Blutdruck eine Energie kennen, welche im venösen Capillaranteil nicht nur einem Zusammenfallen der Capillarwand entgegenwirkt, sondern darüber hinaus sogar das Capillarlumen wieder weitet, indem sie dort, wo die mechanische Flüssigkeitsabpressung durch den Blutdruck nachläßt, ihrerseits Flüssigkeit in die Blutbahn hineinzieht. Die in unseren Versuchen gefundene hochgradige Abhängigkeit der onkotischen Wasserbindung vom mechanischen Druck gibt uns bei der enormen Wasserdurchlässigkeit der Capillarwand das Recht, diesen Faktor nicht gering einzuschätzen. Allgemein läßt sich sagen: Was an mechanischer Energie im arteriellen Capillaranteil als flüssigkeitabpressend wirksam geworden ist, kommt mit dem Nachlassen des Blutdruckes im venösen Capillarteil entsprechend der Größe der nun umgekehrt liegenden Druckdifferenzen als Energie im Sinne der Flüssigkeitsanziehung vom Blutinnern her wieder zum Vorschein. Man versteht, wie — im Gegensatz zu den oben zitierten Modellversuchen mit kolloidfreier Lösung — im menschlichen Körper durch die kolloide Beschaffenheit des Blutplasmas die Starrwandigkeit des Gefäßrohres als Vorbedingung für das Zustandekommen der „Rücktranssudation" entbehrlich wird. Diese Verknüpfung mit der Onkose gibt der alten Filtrationstheorie eine erweiterte Bedeutung und zugleich auch in quantitativer Beziehung einen anderen Sinn. Denken wir uns das Blut als einfache kolloidfreie Flüssigkeit, so wäre für die Filtration dort die Ruhelage gegeben, wo der Blutdruck und die mechanische Spannung der Gewebsflüssigkeit gleiche Werte zeigen. Im Körper aber handelt es sich bei der Capillarwandfiltration um den Ausgleich zweier Systeme, deren Flüssigkeiten zugleich noch durch onkotische Wirkungen gebunden sind. Nur in dem Falle, daß beide Systeme überall in den korrespondierenden Stellen im onkotischen Druck einander genau gleich sind, ist die Grenze zwischen Flüssigkeitsein- und ausstrom mit dem Punkt des Gleichseins der äußeren mechanischen Drucke identisch. In allen anderen Fällen hat das Flüssigkeitsgleichgewicht eine vom Gleichgewicht der äußeren mechanischen Drucke abweichende Lage. Bei der Unterlegenheit, welche der onkotische Druck — nach unseren Gewebsquellungsversuchen im Serum — gegenüber dem mechanischen Druck aufweist, wird diese Verschiebung des Gleichgewichtes allgemeinhin keine sehr große sein. Wo auch im einzelnen das Gleichgewicht liegt, immer ist der Umstand, daß die mechanische Energie des arteriellen Capillardruckes sich in Form von onkotischer Energie der Blutplasmakolloide speichert und als solche den Flüssigkeitsrückstrom zum Blut in der zartwandigen Capillare ermöglicht, physiologisch zur Aufrechterhaltung eines ständigen paravasculären Durchspülungsstromes im Bindegewebe sehr wichtig.



Das aus dem Blut in den Bindegewebsraum einströmende Wasser wird an sich nicht auf lange an seinem neuen Ort als freie Flüssigkeit bestehen bleiben können. Es wird als kolloidfreie Lösung sehr begierig vom Gewebe durch Quellung aufgenommen werden. Wie unsere Versuche zeigen, vermag das Bindegewebe, welches mit Blutserum im Quellungsgleichgewicht steht, aus kolloidfreier Serumsalzlösung noch eine Wassermenge zu binden, welche die Quellung in 24 Stunden um etwa 30% (Hautbindegewebe), resp. um etwa 60% (Nabelschnurgewebe) erhöht[1]).

Ein anderes Verhalten muß eintreten, wenn die mechanische Spannung im Gewebe die Quellbarkeit der Kolloide herabsetzt oder wenn die Ionenzusammensetzung des Bindegwebsmilieus eine derartige ist, daß sie ihrerseits das Quellungsbestreben des Bindegewebes merklich verringert. Wie die Versuche S. 299 usw. lehren, sind in erster Linie die H-Ionen zu solcher Wirkung befähigt; schon die kleinste Vermehrung der H-Ionenkonzentration bringt eine recht deutliche Abnahme der Bindegewebsquellung mit sich; im Bereich der p_H von $0{,}5 \cdot 10^{-7}$ bis $8 \cdot 10^{-7}$ wurde z. B. beim Versuch der Tabelle XI ein Quellungsrückgang von 15% gefunden. Die Vereinigung von Säure mit Salzen gibt allgemeinhin die für die Entquellung des Bindegewebes günstigste Ionenkombination (vgl. S. 293). Bei stark erhöhter Zellfunktion — nach *Asher* mithin bei den Verhältnissen der vermehrten *Lymphbildung* — ist nun solche Art der Milieuänderung im Bindegewebe, welches den arbeitenden Zellen angrenzt, verwirklicht. Am Ort der gesteigerten Zellfunktion entstehen in vermehrter Menge Säuren; sie werden größtenteils in Salzform gebunden, daneben aber kann nach *H. Schade*, *P. Neukirch* und *A. Halpert*[2]) auch eine gut meßbare Acidose resultieren. Die durch den Stoffwechselanstieg bedingte lokale osmotische Hypertonie bewirkt, gleichzeitig mit dem Diffusionsausgleich des Gelösten in der Richtung zum Blut, in umgekehrter Richtung einen Einstrom von Wasser zum Bindegewebe. Die Anreicherung des Wassers am Ort der gesteigerten Zellfunktion findet so ihre Erklärung (*v. Korányi*, *Roth*, *Starling*, *Asher* u. a.). Die Acidose mit ihrer Quellungsverringerung des Bindegewebes bringt hier ein neues Moment hinzu, welches besonders für die noch wenig erörterte Frage, wie bei der Lymphbildung der *Abstrom der Flüssigkeit* zustandekommt, von Bedeutung ist. Die durch die Acidose verringerte Quellfähigkeit des Bindegewebes in der Nachbarschaft der arbeitenden Zellen hat zur Folge, daß die durch die osmotische Hypertonie herangezogene Wassermenge nicht mehr in dem sonst eintretenden Umfang durch Mehrquellung des Bindegewebes gebunden werden kann;

[1]) Siehe Tab. V und Abb. 3 sowie Tab. IV und Abb. 2.
[2]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 11. 1921.



der Überschuß an Flüssigkeit muß im Zustand der freien Lösung verbleiben. Am Ort der vermehrten Zellfunktion, d. h. zugleich am Ort der vermehrten Lymphbildung, ist durch diesen Ausfall der kolloiden Bindung das Abströmen von „Gewebsflüssigkeit“ unter dem Preßdruck der Gewebspannung erleichtert. Die osmotische Hypertonie und die H-Hyperionie sehen wir somit bei der Lymphbildung beide in wichtigen Rollen: die Hypertonie schafft durch Osmose die zur Lymphbildung erforderliche Flüssigkeitsmenge heran; die H-Hyperionie wirkt auf dem Gebiet der Onkose und hält durch Beschränkung der Bindegewebsquellung die „Gewebsflüssigkeit“ frei für den Abstrom in der Richtung des geringsten Widerstandes, in die Venen[1]) und in die Lymphbahnen[2]). Die mechanische Gewebspannung, welche am Ort der Lymphbildung ebenfalls automatisch zufolge der Hyperämie und der osmotischen Flüssigkeitsanhäufung nach *Landerer* eine Steigerung erfährt, liefert dabei die zum Abpressen nötige Energie. Das Vitale im Lymphbildungsprozeß ist in Übereinstimmung mit der Lehre *Ashers* die gesteigerte Zellfunktion; sie bildet die einheitliche Ursache für die genannten weiteren Erscheinungen. Diese letzteren finden dabei weitgehend ihre Erklärung aus den im Bindegewebs- und Gefäßsystem gegebenen

[1]) Die theoretische Betrachtung legt es nahe, den Wassereinstrom in die venöse Capillare in bestimmter Art als begrenzt anzunehmen. Der mechanische Druck kann (s. o.) wegen der Nachgiebigkeit der Capillarwand nicht im Sinne der Filtration Flüssigkeit vom Bindegewebe zur Vene hinüberpressen. Soweit aber der Einstrom durch den von den Blutplasmakolloiden bewirkten Saugdruck zustande kommt, muß er aufhören, wenn im Zusammenwirken mit den mechanischen Kräften das onkotische Gleichgewicht erreicht ist. Allerdings ist dies Gleichgewicht vorerst noch nicht zu präzisieren. Die Lymphbildung geht mit Momenten einher, welche, wie die vermehrte Gewebsspannung und das verringerte Quellungsvermögen des Bindegewebes, dahin wirken, das Gleichgewicht zugunsten der onkotischen Ansaugung seitens des Venenblutes zu verschieben. Die Osmose scheint kein Moment zu liefern, welches Wasser aus dem Bindegewebe in der Richtung zur venösen Capillare ansaugen könnte.

[2]) Die Frage, was die Lymphcapillaren, die sicher an Zartheit der Wände nicht hinter den Blutcapillaren zurückstehen, offenhält resp. zum Flüssigkeitseintritt geeignet macht, ist zur Zeit noch nicht zu beantworten. Eine onkotische Saugwirkung wie bei den venösen Capillarteilen kommt hier nicht in Betracht. Man könnte daran denken, daß es die rhythmische Öffnung der Lymphcapillarlumina zufolge mechanischer Fernwirkung der Pulsdiastole sei, welche unter Mitwirkung der Lymphklappenverschlüsse Flüssigkeit in die Lymphbahn ansöge. Doch ist hiermit nicht das Wesentliche getroffen, da die Lymphabscheidung auch nach dem Tode noch fortdauert. — Vielleicht bestehen entgegen der heute allgemein gültigen Auffassung doch noch im physikalischen Sinne feinste freie Kommunikationen zwischen dem Bindegewebe und den Anfängen der Lymphcapillaren, etwa von der Art, wie die „Poren“ in einer halbweichen Gallerte jederzeit bei der Abpressung dem Flüssigkeitsstrom offen sind. Die chemische Beschaffenheit der Lymphe würde bei Berücksichtigung der *Donnan*schen Gleichgewichte einer solchen Annahme nicht entgegenstehen.



osmotischen, onkotischen und mechanischen Verhältnissen. Auch die chemischen Abweichungen der Lymphe gegenüber dem Blut scheinen bei Berücksichtigung der Gewebshypertonie, der Acidose[1]) und des Unterschieds im Kolloidgehalt[2]) im Zusammenhang mit den *Donnan*schen Membrangleichgewichten[3]) neuerdings mehr und mehr einer avitalen Erklärung zugängig zu werden. Solches Urteil über den Lymphbildungsprozeß läßt sehr wohl der Möglichkeit Raum, daß daneben noch die Zellen der Blut- und Lymphcapillaren einschließlich der contractilen Gebilde oder auch die Bindegewebszellen mit vitaler Betätigung eingreifen. Ein näheres Eingehen auf die hier liegendenFragen ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Es wird erforderlich sein, das Gesamtproblem der Lymphbildung unter Zuhilfenahme der onkotischen Untersuchung erneut einer Revision zu unterziehen.

Eine Vergleichung des von uns untersuchten Verhaltens der *Bindegewebsquellung zum Verhalten der Zellen* selber führt zu einem sehr interessanten Ergebnis. Auch hier wieder ist ein ausgeprägter *Antagonismus* vorhanden. Unserem Vergleich seien die *Hamburger*schen Untersuchungen[4]), welche von der Säure-Alkali-Beeinflussung der roten Blutkörperchen ihren Ausgang nehmen, zugrunde gelegt. Die roten Blutkörperchen zeigen Quellung bei jeder kleinsten Verschiebung der Milieureaktion zum Sauren und Entquellung bei jeder kleinsten Veränderung in der Richtung des Alkalischen. „Eine Gabe von 0,0025% HCl zu defibriniertem Blut, wobei die Blutflüssigkeit selbstverständlich alkalisch bleibt und nur in sehr geringem Maße an Alkalinität abnimmt, ließ die genannten Erscheinungen deutlich zutage treten, während Hinzufügung von 0,00775% Alkali, d. h. 1 KOH auf 12960 Blut das Gegenteil, also Schrumpfung der Zellen und Steigerung des Wassergehaltes der Blutflüssigkeit herbeiführte" (l. c.). Dasselbe Verhalten ist von *Hamburger* in weiteren Versuchen (l. c.) auch für die Leukocyten sowie für die Leber-, Milz- und Nierenzellen gefunden. Das Bindegewebe dagegen entquillt bei jeder kleinsten Verschiebung der Milieureaktion zum Sauren, und es quillt bei jeder Verstärkung der alkalischen Reaktion. Solcher Antagonismus ist aber nicht nur bei der H-OH-Ionenbeeinflussung vorhanden, er kehrt artähnlich, wenn auch für das Bindegewebe nicht entfernt in der gleichen Stärke der Ausschläge, bei der Salzbeeinflussung wieder. Die Zellen quellen in hypotonischer und entquellen in hypertonischer Salzlösung; die kollagene Substanz sowie das Bindegewebe in toto zeigt dagegen in konzentrierterer NaCl-Lösung

[1]) Vgl. *H. Schade, P. Neukirch* und *A. Halpert* (l. c.).

[2]) Vgl. *Rona*, Biochem. Zeitschr. **29**, 501. 1910.

[3]) Vgl. z. B. *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 4. Aufl. 1914, S. 268ff., 379 u. 638.

[4]) *Hamburger*, Osmotischer Druck und Ionenlehre Bd. III, S. 50. 1904.



eine größere Quellung als in verdünnterer. Die Tabelle XVII gibt dies Verhalten in kürzester Gegenüberstellung wieder.

Tabelle XVII.
Quellungsantagonismus von Bindegewebe und Zelle.

	Milieuverschiebung in der Richtung			
	zum Sauren	zum Alkalischen	zum Hypertonischen	zum Hypotonischen
Bindegewebe	—	+	+	—
Zelle	+	—	—	+

+ = Quellung; — = Entquellung

Physiologisch muß aus solcher Gegensätzlichkeit eine sehr wesentliche *Erleichterung des Wasserausgleichs für die Zelle* resultieren. Eine Konkurrenz der Bedürfnisse wird weitmöglichst vermieden. Liegt die Milieubeschaffenheit so, daß die Zelle zur Quellung Wasser bedarf, so wird es ihr vom Bindegewebe durch antagonistische Freigabe dargeboten; und umgekehrt wird im Falle, daß die Zelle, zufolge Milieuänderung entquellend, Wasser abgibt, dies Wasser vom Bindegewebe durch Mehrquellung gebunden. Es wird durch solchen Antagonismus nicht nur der Austausch des Wassers für die Zelle erleichtert; auch dem „*Prinzip der Sparsamkeit im Wasserbedarf*"[1]) wird Rechnung getragen, indem das zeitweilig für die Zelle überschüssige Wasser gleich am ersten Ort, im angrenzenden Bindegewebe, durch Quellung festgehalten wird, um der Zelle später bei geänderter Bedingung des Protoplasmas wieder verfüglich zu sein. *Diese antagonistische Anpassung macht das Bindegewebe zur Symbiose mit den Organzellen in ganz besonderer Weise geeignet.*

Wir kommen nun zur Anwendung unserer onkotischen Ergebnisse auf die *Ödemfrage*. Grundsätzlich ist klar, daß die onkotischen Verhältnisse auch bei den pathologischen Störungen des Wasserhaushaltes ihre Bedeutung behalten. Nicht die Frage, ob die Onkose bei der Entstehung der Ödeme beteiligt ist, sondern die Analyse der Art der Beteiligung wird daher der Gegenstand unserer Untersuchung sein müssen. Bei der Verschiedenartigkeit des Quellungsverhaltens der einzelnen Gewebsteile ist es unerläßlich, stets scharf zu unterscheiden, welche mikroanatomischen Gebilde im Einzelfall von dem Ödem betroffen sind. Insbesondere muß das Zellödem und das Bindegewebsödem streng auseinander gehalten werden. Allgemeine Bezeichnungen wie „Gewebschwellung" und ähnliche können die Sache nicht fördern.

[1]) Vgl. *H. Schade*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 1. 1913.

An den Anfang sei die Frage gestellt: Gibt es Ödeme, bei denen die Quellungssteigerung der Gewebskolloide ursächlich derart im Vordergrund steht, daß es berechtigt ist, von „*Quellungsödemen*“ zu sprechen? *M. H. Fischer*[1]) hat bekanntlich als erster mit Nachdruck die Wichtigkeit solcher Fragestellung betont und sich auf Grund seiner Versuche zu der Antwort berechtigt geglaubt, daß es vor allem die Säuerung im Gewebe sei, welche ziemlich allgemeinhin zufolge Quellungssteigerung die Ödeme erzeuge. Diese *Fischer*sche Theorie der Säureentstehung der Ödeme hat mit Recht von den verschiedensten Seiten[2]) eine Ablehnung erfahren. Die Experimente, von denen *Fischer* bei der Aufstellung seiner Theorien ausging, sind zweifellos richtig. Es waren einerseits Quellungsversuche am Fibrin und an Gelatine, andererseits Quellungsversuche an überwiegend zelligen Organen wie Leber, Niere, Milz usw. und schließlich noch an ganzen Gliedern wie z. B. Froschbeinen.

Die Ursache des *Fischer*schen Fehlschlusses liegt vor allem in der Art dieses Materials. Das Ödem hat seine spezifische Lokalisierung im Bindegewebe. Experimente an Fibrin und Gelatine können über das Quellungsverhalten der Bindegewebskolloide nicht entscheiden. Ebensowenig sind die Ergebnisse der Quellung an den überwiegend zelligen Organen wie Leber, Niere usw. auf das Bindegewebe anwendbar. Beim Einlegen ganzer Froschextremitäten in die Lösungen aber sind die Verhältnisse, zumal wegen des Mitwirkens des Hautepithels beim Flüssigkeitsaustausch, so kompliziert, daß die Beurteilung des Quellungsverhaltens der Einzelteile schwierig ist; zudem wurde bei diesen Versuchen nicht zwischen Zellquellung und Quellung im intercellulären Bindegewebsraum unterschieden, sondern nur summarisch das veränderte Gewicht der Extremität gemessen. Ferner ist nirgends die einwirkende Säure im Maß der H-Ionen kontrolliert, so daß auch aus diesem Grunde sich keine Beziehung der Befunde zum Lebenden gewinnen läßt. Und schließlich fehlt die Mitberücksichtigung der sonstigen für die Wasserverteilung wichtigen Faktoren, der osmotischen und mechanischen Verhältnisse. Diese Mängel, welche den *Fischer*schen Versuchen als der ersten Arbeit auf diesem neuen Gebiet noch anhafteten, machen verständlich, daß das Ergebnis bei der Übertragung auf die Verhältnisse des menschlichen Körpers ein irriges wurde. Wie die im Anfangsteil unserer Mitteilung wiedergegebenen Messungen der Bindegewebsquellung bei gleichzeitig durchgeführter H-Ionenkontrolle beweisen, führt die Säuerung im Bereich der intravital möglichen Schwankungen[3])

[1]) l. c.

[2]) Vgl. S. 280, Anmerkung 1.

[3]) Das Reaktionsgebiet, in dem jenseits des Minimums das Kollagen wieder zu quellen beginnt, kann für die Ödeme, abgesehen vom Entzündungsödem (s. u.), nicht in Frage kommen.



nicht zur Mehrquellung, sondern zur Entquellung des Bindegewebes. Eine onkotische Ödementstehung im Bindegewebe durch Reaktionsverschiebungen in der Richtung der Acidose scheidet sonach in Übereinstimmung mit dem Urteil der klinischen und der pathologisch-anatomischen Autoren aus. Unsere Versuche aber zeigen, daß gerade umgekehrt die Bindegewebsquellung steigt mit dem Maß der OH-Ionen. Schon kleinste Unterschiede der Alkalescenz vermögen sehr merkliche Differenzen der Bindegewebsquellung zu bewirken; für die Breite der im Höchstfall intravital möglichen Reaktionsschwankungen fanden wir in unseren obigen Versuchen nach 24 Stunden ein Variieren der Bindegewebsquellung um etwa 15%, was bei einer Bindegewebsmenge des Körpers von z. B. 12 kg[1]) einer Wasserschwankung von 1,8 l rechnerisch entsprechen würde. Wenn auch einer solchen Berechnung sicherlich kein höherer Wert als der eines ersten noch sehr groben Überschlages zukommt, so ist doch durch unsere Versuche gezeigt, daß, rein physikochemisch genommen, im Bindegewebe die Entstehung von Quellungsödem durch Alkali möglich ist. Die klinische Erfahrung lehrt, daß tatsächlich Alkalosen vorkommen; *H. Straub* und *Kloth. Meier*[2]) haben als bisherigen Höchstwert eine Alkalose des Blutes entsprechend einem p_H-Wert von 7,755 berechnet. Vor allem aber ist es ein klinisch gesichertes Ergebnis, daß bei starker Überschwemmung des Körpers mit Alkalien [Na_2CO_3 und ähnlich auch andere alkalische Substanzen wie Diamine usw.[3])] fast mit der Regelmäßigkeit eines Experiments Bindegewebsödembildung auftritt; Säuredarreichung (z. B. HCl) bringt die so entstandenen Ödeme wieder merklich zum Rückgang[4]). Diese Übereinstimmung zwischen physikochemischem Quellungsversuch und klinischem Körperverhalten macht die *Quellungsnatur der Alkaliödeme* in sehr erheblichem Grade wahrscheinlich[5]). Um die Kette der Beobachtungen zum Beweis völlig zu schließen, wären Messungen am Gewebsaft erwünscht, welche prüfen, ob dem Kommen und Gehen der Alkaliödeme ein An- und Absteigen der Alkalose parallel läuft.

Im Vergleich zu der Wirkung der OH-Ionen tritt der quellungsfördernde Einfluß der Salze (Nitrate, Jodide, NaCl in höherer Konzentration) erheblich zurück. Immerhin macht es die physikochemische Messung in ihrer Übereinstimmung mit der klinischen Beobachtung wahrscheinlich, daß auch diese Stoffe beim Zustandekommen von Ödemen in onkotischer Wirkung beteiligt sein können.

[1]) Vgl. *A. Vierordt*, Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. 3. Aufl. 1906, S. 44.
[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 220. 1922.
[3]) *L. Hess* und *H. Müller*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **17**, 59, 72. 1915.
[4]) Vgl. z. B. *v. Wyss*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **111**, 13. 1913.
[5]) Vgl. *H. Schade*, Die physikalische Chemie in der Medizin. 1. Aufl. S. 383. 1921.



Der mechanische Druck ist zu einer vielmals stärkeren Beeinflussung des onkotischen Verhaltens befähigt. Schon Druckdifferenzen von 1—2 cm Hg haben 10% und mehr Wassergehaltsänderung in den Bindegewebstücken zur Folge. Speziell aber ist (s. oben S. 315) in der Speicherung des mechanischen Druckes in den Blutplasmakolloiden ein Faktor gegeben, der in sehr wesentlicher Rolle an der Aufrechterhaltung des Flüssigkeitsgleichstandes im Bindegewebe teilhat. Wenn dieser Faktor fortfällt, muß eine erhebliche Störung, eine Verminderung des Rückstromes zum Blut und damit eine Anstauung von Transsudatflüssigkeit im Bindegewebe resultieren. Die Bedingung zum Eintritt solcher Störung läßt sich theoretisch leicht konstruieren; die Druckkräfte im venösen Capillarteil sind so anzusetzen, daß sie diesseits und jenseits der Capillarwand gleich sind. Die Abb. 14 möge in schematischer Art die näheren Verhältnisse dieser Bedingung, zunächst rein mechanisch gesehen, zeigen.

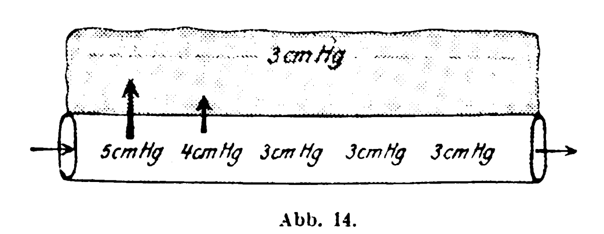


Abb. 14.

In dieser Zeichnung sind die mechanischen Druckkräfte in ihren absoluten Werten angegeben. Da im Körper die Flüssigkeiten beiderseits der Capillarwand in kolloider Bindung vorhanden sind, so kommen (s. S. 314) in Wirklichkeit nicht die hier angeführten Beträge des Druckes, sondern Druckwerte, die jeweils um die örtlich vorhandene onkotische Energie verringert sind, für den Flüssigkeitsaustausch zur Geltung. Um die an der Capillarwand tatsächlich zur Wirkung kommenden Drucke für die Flüssigkeitsbewegung richtig einsetzen zu können, müßte man die onkotischen Drucke, welche jeweils örtlich den mechanischen Drucken entgegenwirken, mit ihren Unterschieden zahlenmäßig kennen. Von einer derart exakten Analyse der Verhältnisse sind wir weit entfernt. Um möglichst klar zum Ausdruck zu bringen, daß nicht die mechanische Energie des Blutdruckes und der Gewebspannung, sondern diese im Verein mit der onkotischen Energie des Blutplasmas und Bindegewebes maßgebend ist, seien die in der Abb. 14 angenommenen Verhältnisse in der Abb. 15 nochmals dargestellt, nachdem — wenigstens angenähert den onkotischen Verhältnissen des Blutplasmas und des Bindegewebes entsprechend — überall vom mechanischen Druck ein onkotischer Druck von 4 cm Hg[1]) in Abzug gebracht ist:

Wie man sieht, treten bei Berücksichtigung des onkotischen Druckes stark geänderte Werte zutage. Dabei ist in diesem Schema, weil nur

[1]) Nach S. 296 ist im Blutplasma und im Bindegewebe wenigstens in Annäherung gleicher onkotischer Druck von 3—4 cm Hg vorhanden.

rechnerisch überall derselbe Subtrahend in Abzug gebracht ist, das Verhältnis zwischen Außen- und Innendrucken überall noch das gleiche geblieben. Hätten wir die Möglichkeit, die im Körper sicher vorhandenen örtlichen Unterschiede der onkotischen Energie in ihren Zahlenwerten richtig einzusetzen, so würden zu den obigen Änderungen auch noch Änderungen im Verhältnis der Außen- und Innendrucke und damit zugleich eine Verschiebung des Punktes, an dem das Gleichgewicht zwischen außen und innen erreicht wird, hinzukommen. Unser Schema bedarf daher sicher in seinen Einzelwerten einer Korrektur; auch ohne diese aber ist es zur Darstellung des Prinzipiellen ausreichend. Aus dem Blutplasma des arteriellen Capillarteils wird so lange den beiderseitigen Druckwerten entsprechend Flüssigkeit abgepreßt, bis die unter diesem Vorgang steigende Saugkraft des Blutes gerade der Saugkraft des Bindegewebes das Gleichgewicht hält; kommt nun auf der Reststrecke der Capillare kein weiteres Absinken des mechanischen Blutdruckes zustande, so bleibt das Gleichgewicht der Kräfte erhalten, es fehlt die treibende Kraft für den Transsudatrückstrom, und es muß sich auf der Bindegewebseite bei Fortdauer des arteriellen Transsudationeinstromes eine Flüssigkeitsanhäufung, ein Ödem, ausbilden. Dieses Schema, welches die volle Aufhebung des Transsudationsrückstromes zeigt, stellt einen Grenzfall, das Maximum der überhaupt erreichbaren Rückstromhemmung, dar. Da aber das Bindegewebe ähnlich einem Strombett bereits bei jedem auch kleinsten Überwiegen des Zustromes über den Abstrom anschwellen muß, so wird sich schon jede Annäherung an den Zustand des Schemas, d. h. jede Steigerung des mechanischen Venendruckes in der Richtung der Flüssigkeitssteigerung im Bindegewebe bemerkbar machen. Solche Verhältnisse aber sind klinisch bei den *Stauungsödemen* verwirklicht. Die Stauungsödeme sind in ihrer Lokalisation an die Orte hohen Venendruckes gebunden; wird der Venendruck durch entsprechende Körperlagerung vermindert, so geht auch das Ödem zurück. Besonders bezeichnend ist das Auftreten von Stauungsödemen nach Anstrengung bei Patienten mit insuffizientem Herz. Gerade für diese Fälle liefert eine Arbeit von *E. Schott*[1]) unter *Moritz* den Beweis, daß völlig regelmäßig, schon bevor es zur Ödembildung kommt, eine Zunahme des Venendruckes (um etwa 5–7 bis zu 11,8 cm

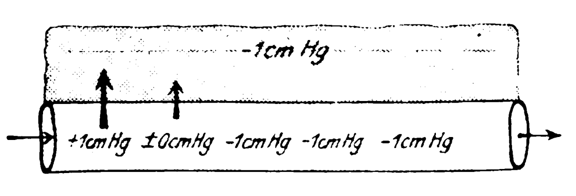


Abb. 15.

(NB.: Das + - Zeichen bedeutet Druck im Sinne der Flüssigkeitsabpressung, das — - Zeichen Druck im Sinne der Ansaugung.)

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 537. 1912.



Wasser) vorhanden ist, welche nach Aufhören der Anstrengung bald wieder zurückgeht. Dieses Verhalten des Venendruckes ist für Patienten mit dekompensiertem Herzen resp. solchen, die an der Grenze der Kompensierung stehen, charakteristisch. „Je stärker klinisch eine Insuffizienz des Herzens ausgeprägt ist, um so stärker steigt der venöse Druck bei Anstrengung an." „Herzgesunde Individuen erfahren bei Anstrengung keine oder nur eine sehr geringe Drucksteigerung im venösen System." (*Schott* l. c.). Diese klinischen Befunde geben die Berechtigung, die Entstehung der Stauungsödeme aus den mit obigem Schema als Grenzfall charakterisierten Verhältnissen herzuleiten. Diese Art der Genese rückt die Stauungsödeme weitab von den oben besprochenen „Quellungsödemen". Zwar hat die Onkose auch bei den Stauungsödemen ihren Anteil; die ausschlaggebende Rolle aber hat der mechanische Druck. Die Stauungsödeme sind nicht an das Vorhandensein einer bestimmten Kolloidbeschaffenheit des Gewebes gebunden. Sie treten vielmehr überall dort auf, wo die mechanischen Bedingungen zu ihrer Entstehung erfüllt sind; sie können ein völlig gesundes Gewebe befallen und können je nach der Lagerung des Patienten ihren Sitz zwischen links und rechts schnell wechseln. Die alte Filtrationstheorie ist in solcher Auffassung der Entstehung der Stauungsödeme als ein wesentlicher Teil enthalten; die Onkose ist hier nur als Unterlage zum Verständnis des Geschehens von Bedeutung.

Noch für eine dritte Art der Ödeme, für das *Entzündungsödem*, bringen die Untersuchungen über das Quellungsverhalten des Bindegewebes eine Förderung. Die charakteristischen Milieuänderungen bei der Entzündung bestehen im Auftreten einer osmotischen Hypertonie und einer H-Hyperionie [*Schade*[1])]. Die Hypertonie erreicht derart hohe Beträge ($\Delta = 0{,}7$ bis sogar 1,4 im Eiterherd), daß der osmotische Druck gegenüber den mechanischen und onkotischen Energien weitaus überwiegt. Gegen osmotische Druckdifferenzen von auch nur $^1/_{10}°$ Gefrierpunktserniedrigung (= 91 cm Hg im mechanischen Äquivalent) vermögen die Quellungsdruckdifferenzen (außer vielleicht bei starker Veränderung der Gewebskolloide durch chemischen Abbau; s. unten) und ebenso die mechanischen Blutdruckdifferenzen praktisch nicht aufzukommen. Das Ödem der Entzündung hat in erster Linie eine osmotische Genese. Bei der Entzündung sind gewissermaßen die uns von der Lymphbildung her bekannten Bedingungen bis ins Extrem gesteigert: die energetisch alles überragende osmotische Hypertonie bringt einen maximalen Flüssigkeitszustrom vom Blut zum Entzündungsgebiet des Gewebes zuwege; die entzündliche H-Hyperionie setzt das Wasser-

[1]) *H. Schade*, Physikalische Chemie in der inneren Medizin. Verlag Th. Steinkopff. Dresden 1921.



bindungsvermögen der Bindegewebskolloide stärker als je herab; auch die mechanische Gewebspannung erreicht zufolge der entzündlichen Schwellung abnorm hohe Werte, sie preßt die osmotisch angezogenen, aber onkotisch freibleibenden Flüssigkeitsmassen in der Richtung des geringsten Widerstandes ab. Dem entspricht, daß auch klinisch die Entzündung mit einem stärksten Lymphabstrom einhergeht (*Lassar*[1]) u. a.). Mit dieser Charakterisierung ist aber sozusagen nur die Grundfarbe des physikochemischen Bildes der Entzündung gegeben. Prozesse der verschiedensten Art lagern sich in buntem Durcheinander darüber. Das physikochemische Gesamtbild der Entzündung ist von dem einen von uns an anderer Stelle behandelt[2]). Hier ist lediglich der Raum, die onkotischen Prozesse des Gewebes, soweit sie zu unseren vorstehenden Untersuchungen in Beziehung stehen, zu behandeln. Bei den kollagenen Fasern hat das Zurückgehen der Quellung bei einer bestimmten H-Ionenkonzentration, bei etwa $p_H = 4 \cdot 10^{-7}$, seine Grenze; bei diesem Grad der Acidose liegt das Minimum der Kollagenquellung; von da ab zum Stärker-Sauren beginnt die Kurve der Quellung wieder zu steigen (vgl. S. 300). Für die Bindegewebsgrundsubstanz ist kein solches Minimum im Bereich der Entzündungsacidose vorhanden, ihre Quellung bleibt bei der Entzündungsacidose immer noch auf dem absinkenden Teil der Kurve. Bei der stärksten Acidose, beim Höchstgrad der Entzündung kommt somit der Quellungsantagonismus von Bindegewebsgrundsubstanz und kollagener Faser in gegenseitig ausgleichender und wassersparender Art (s. S. 303) zur Geltung. Die fermentativ-autolytischen Prozesse der Entzündung bringen eine weitere Komplizierung in die onkotischen Verhältnisse hinein. Die Eiweißkolloide werden in ihrer chemischen Struktur verändert; es entstehen beim Abbau, wie die Versuche von *F. Edler* und *W. Gies*[3]) mit dem Beispiel der Proteasewirkung am Kollagen und Fibrin belegen können, oft als erste Produkte Substanzen von stark vermehrtem Wasserbindungsvermögen. Mit Recht hat schon *M. H. Fischer* in seinen neueren Arbeiten die Bedeutung solcher Vorgänge für die Ödembildung hervorgehoben[3]). In die von Grund aus osmotische Entstehung der Entzündungsödeme wird durch das Hinzutreten dieser Abbauprozesse ein Moment im Sinne der Ödembildung durch Quellung hineingetragen. Schließlich sind bei der Entzündung auch noch die Zellen mit ihrer eigenen Protoplasmamasse an der Schwellung beteiligt; neben dem Bindegewebsödem ist zumeist auch ein „Zellödem" vorhanden. Bei dem oben konstatierten Quellungsantagonismus

---

[1]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **69**, 516. 1877.

[2]) *H. Schade*, Physikalische Chemie in der inneren Medizin, l. c. (3. Aufl. im Erscheinen).

[3]) Vgl. besonders *M. H. Fischer*, Oedema and Nephritis. New York, J. Wiley and Sons. 1921.



zwischen Bindegewebe und Zelle (s. S. 319) würde dies Zellödem als Folge der entzündlichen Milieuacidose gut der obengenannten Entquellung des Bindegewebes entsprechen können; doch wird man angesichts der schon bei den Bindegewebskolloiden gegebenen Mannigfaltigkeit der onkotischen Änderungen im Urteil über die Vorgänge in der Zelle sehr vorsichtig sein müssen; konkurrierend mit der Acidose könnten sehr wohl beim „Zellödem" osmotische Wirkungen (wie etwa eine Hypertonie im Innenraum der Zelle zufolge der entzündlichen Stoffwechselsteigerung) und chemische Umsetzungen (z. B. mit Auftreten von stark hydratisierenden Eiweißabbauprodukten) und schließlich auch eine gesteigerte Aufnahme von Eiweiß in die Zelle[1]) beteiligt sein. Für das Zellödem liegt die Art der Entstehung noch im Dunkeln. Für das entzündliche Ödem des Bindegewebsraumes aber ist auf Grund der Quellungsversuche am Bindegewebe ein erheblicher Fortschritt erreicht.

Die Capillarwand ist in den vorstehenden Ausführungen nur als einfache Dialysiermembran betrachtet. Wenn man lediglich, wie es oben für uns der Fall war, das Ergebnis, welches aus dem Durchtreten des Wassers und der gelösten Stoffe resultiert, als Grundlage benötigt, ist solche Gleichstellung sicher in erster Annäherung berechtigt. Darüber hinaus aber verliert der Vergleich der Capillarwand mit einer leblosen kolloiden Membran seine Bedeutung. Auch wir sind überzeugt, daß die aus lebenden Zellen bestehende Capillarwand spezifisch vitale Funktionen besitzt. Wir sehen die vitale Betätigung der Capillarendothelien vor allem in der Richtung einer örtlich resp. auch zeitlich unterschiedlichen Einstellung der Permeabilität. Eine aktiv sekretorische Tätigkeit ist nicht bewiesen, wird unseres Erachtens durch keinerlei Beobachtung auch nur nahegelegt. Die Endothelschicht der Capillarwand ist nur die Mittlerin beim Ausgleich der Energien. Zwar kann sie physiologisch, wie mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf, durch Variierung ihrer Permeabilität in begrenzter Art den Weg für Substanzen mehr öffnen oder mehr sperren und pathologisch, wie man sicher weiß, für alle Serumeiweiße und schließlich für die Blutzellen durchlässig werden. Ob jedoch überhaupt eine Stoffwanderung eintritt und weiterhin, welche Richtung sie nimmt, wird aber nach allem, was wir wissen, einzig und allein durch die Bilanz des Zusammenwirkens der mechanischen, osmotischen und onkotischen Energien der beiden an die Capillarwand angrenzenden Gewebsysteme geregelt.

Schon seit langem hat man für die klinisch verschiedenen Formen der Ödeme eine verschiedene Art ihrer Genese an der Capillarwand vermutet. Die Onkose hat die Verhältnisse so weit klären helfen, daß eine Abgrenzung für einige erste Formen des Ödems nach dieser Richtung

[1]) Vgl. den gesteigerten Eiweißgehalt der entzündlich geschwollenen Zellen nach den Analysen von *G. Hoppe-Seyler*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**, 93. 1921.



möglich wird. *Mit den Alkaliödemen, den Stauungsödemen und den Entzündungsödemen sind drei verschiedene Typen der Ödementstehung gegeben. Man kann diese Typen nach dem Hauptfaktor ihrer Genese physikochemisch als onkotische Ödeme, als mechanische Ödeme und als vorwiegend osmotische Ödeme unterscheiden.* Solche Verschiedenartigkeit der Ödementstehung entspricht durchaus der Mannigfaltigkeit der beim Wasseraustausch an der Capillarwand wirksamen Faktoren. Die in Anlehnung an *M. H. Fischer* auch neuerdings noch vielfach vertretene Ansicht, daß ganz allgemein Quellungsdruckänderungen die Ursache der Ödeme seien, ist nicht berechtigt. Wohl aber ist es eine Notwendigkeit, bei einer jeden Art der Ödembildung die onkotischen Verhältnisse voll mit in Rücksicht zu ziehen. Bei der Allgegenwärtigkeit der hydrophilen Kolloide im Körper ist keine Wasserverschiebung, sei sie physiologisch oder pathologisch, möglich, an der nicht onkotische Energien beteiligt wären.

Diese Untersuchung wird zur Zeit an einer weiteren Ödemform, den nephritischen Ödemen, fortgesetzt.



Über Leberfunktionsstörungen bei epidemischer Encephalitis.

Von

Privatdozent Dr. **R. Meyer-Bisch** und Professor Dr. **F. Stern.**

(Aus der medizinischen Klinik [Direktor: Prof. Dr. *Erich Meyer*] und der Nervenklinik [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Ernst Schultze*] der Universität Göttingen.)

(Eingegangen am 4. November 1922.)

In einer vor kurzem veröffentlichten vorläufigen Mitteilung[1]) hatten wir auf auffallende Störungen der Leberfunktion hingewiesen, die wir regelmäßig bei chronischen Verlaufsformen epidemischer Encephalitis zu finden in der Lage waren. Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, die bei unseren Kranken erhobenen Befunde eingehender mitzuteilen und kurz zur Frage der pathogenetischen Bedeutung dieser Befunde Stellung zu nehmen.

Mehrere Gründe hatten uns veranlaßt den Stoffwechselstörungen bei der chronischen Encephalitis unser Augenmerk zuzuwenden. Der eigenartige progressive Verlauf dieser Erkrankung, die oft erst nach einem Intervall von Monaten und Jahren nach den akuten Stadien zum Ausbruche kommt, mußte den Verdacht erwecken, daß vielleicht nicht ein im Hirn lokal wirkendes Virus allein, sondern daneben auch eine Allgemeinstörung des gesamten Organismus die krankhaften Störungen bedingt. Die fast rein elektive Erkrankung der „myostatischen Apparate" des Linsenkerns, der substantia nigra und vielleicht auch anderer pallidofugaler Bahnen und Ganglien (Luysscher Kern) in der großen Mehrzahl aller Fälle, also in Gebieten, die nicht ganz den Prädilationsgebieten der akuten Erkrankung entsprechen, konnten im gleichen Sinne sprechen, um so mehr, als wir wissen, daß gerade Gifte, die auf dem Blutwege das Hirn treffen, wie Kohlenoxyd, Mangan, Blausäure, hämolytische Seren (*F. H. Lewy*) etc. den Linsenkern elektiv besonders schädigen, während wir so elektive Erkrankungen bei rein lokal infektiösen Erkrankungen nicht kennen, auch schwer vermuten dürfen. Der anatomische Befund, den wir bisher in 3 Fällen chronischer Encephalitis erheben konnten, forderte insofern zu gleichen Untersuchungen auf, als die „entzündlichen" Veränderungen des akuten Stadiums ganz

[1]) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 31.



oder fast ganz zurückgetreten sein können, und vorwiegend Erscheinungen eines blanden Hirnabbaus bestehen, dessen Ursachen noch unklar erscheinen. Zwar ist dieser blande Charakter der Hirnveränderungen nicht in allen Fällen vorhanden, doch ist es wichtig, daß unsere anatomischen Erfahrungen sich mit denen decken, die *A. Jakob* auf der XI. Jahresvers. Dtsch. Nervenärzte hervorhob, der schon betonte, daß diese Befunde für die pathogenetische Auffassung der chronisch progressiven Encephalitis von größter Bedeutung sind. In 2 Fällen ist erst bisher festgestellt worden (*Harvier-Levaditi* und *Netter*, *Cesari* und *Durand*), daß nach 6 bzw. 15 monatlicher Dauer noch aktives Virus im Hirn festzustellen ist; ob dieser Befund ein regelmäßiger ist, steht noch ganz dahin; im übrigen beweist der Befund eines Virus natürlich nicht, daß nicht auch andere Noxen am Krankheitsprozeß beteiligt sein können.

Daß wir unsere Untersuchungen mit der Prüfung des *Leberstoffwechsels* begannen, ergab sich zwanglos aus der Kenntnis der engen Beziehungen zwischen Leberaffektion und Linsenkernerkrankung, die wir vor allem der Kenntnis der *Wilson*schen Krankheit, der lenticulären Degeneration oder Pseudosklerose, verdanken. An Stelle der früheren noch recht verschwommenen Anschauungen über die nervösen Störungen bei Lebererkrankungen, über die Antointoxikationspsychosen bei „Cholämie“ etc.[1]) ergaben sich hier zuerst feste anatomische Grundlagen für die Weiterforschung, die nicht unbenutzt blieben. Gerade in der letzten Zeit haben die im Gefolge von Leberschädigungen auftretenden Hirnveränderungen ja lebhaftes Interesse erweckt. Wir erinnern nur an die interessanten Ergebnisse der Versuche von *A. Fuchs* und *Pollak* über die nach Ausschaltung der Leber mittels der *Eck*schen Fistel auftretenden encephalitischen und encephalopathischen Veränderungen und die Feststellungen von *Kirschbaum* über schwere zentrale Veränderungen bei akuter gelber Leberatrophie. Wir werden auf diese Veränderungen noch zu sprechen kommen und möchten hier nur darauf hinweisen, daß im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis sicherlich nicht, wie *A. Fuchs* zu meinen scheint, die Leberschädigung die primäre Noxe darstellt. Die Feststellung, daß die infektiöse Noxe aus dem Gehirn des Encephalitikers direkt von Gehirn zu Gehirn des Versuchstieres bis in die XI. und XII. Generation übertragen werden kann, dürfte an sich schon uns der Mühe überheben, nach extracerebralen Ursachen in diesen Stadien zu suchen. Histologische Ähnlichkeiten zwischen Guanidinencephalitis und Epidemica beweisen da nichts. Im übrigen sind diese Ähnlichkeiten doch nur partielle. Während bei der akuten Encephalitis epidemica perivasculäre lymphoide Infiltrate

[1]) Näheres siehe darüber bei *A. Pollak* (Literaturverzeichnis) und *Hartmann* und *Schrottenbach*, Handb. d. Neurol. (Spez. Teil. Bd. 2.)



als histologisches Zeichen des „Entzündungsprozesses“ höchstens ausnahmsweise fehlen oder zurücktreten (über diese atypischen Fälle sind die Akten noch nicht geschlossen), hängt es bei der Guanidinencephalopathie offenbar sehr von der Menge des zugeführten Giftes und dem Intervall der einzelnen Injektionen (vielleicht auch von zufälligen Mischinfektionen?) ab, ob die Cerebralalteration von entzündlichen Erscheinungen begleitet ist oder nicht. Sehr häufig fehlen die Infiltrate gänzlich, wie schon die früheren Untersuchungen Stefan *Rosenthals* und die eigenen Erfahrungen beweisen, die sich auf 2 guanidinvergiftete Kaninchen erstrecken. In diese Fällen waren nur ektodermale Reaktionen feststellbar.

Außer bei der *Wilson*schen Krankheit und Paralysis agitans, bei der von *F. H. Lewy* und *Dresel* Störungen des Leberstoffwechsels festgestellt wurden, sind genauere Untersuchungen des Kohlenhydratstoffwechsels bzw. der Leberfunktionen von *Freund* und *Brieger* bei der Chorea Huntington vorgenommen worden, einer Erkrankung, bei der auch schwere Alterationen im Striatum, vorwiegend dem nucl. caudatus und Putamen gefunden werden. Auch finden sich gelegentlich Erscheinungen, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen. Die Encephalitis epidemica ist dagegen bisher merkwürdig stiefmütterlich bedacht worden; bisher liegen, soweit wir feststellen konnten, nur einige flüchtige Beobachtungen über Urobilinurie und alimentäre Lävolusurie bei akuten Encephalitisfällen vor (*Bostroem*, *Bönheim*) mit bald positivem, bald negativem Befund, wenn wir von den Erscheinungen des wahrscheinlich hämolytischen Ikterus, die bei manchen akuten Encephalitisfällen vorkommen, absehen. Uns kam es demgegenüber darauf an, systematische Untersuchungen bei den *chronisch* progressiven Zuständen der Encephalitis anzustellen, deren Pathogenese durch die Hirnbefunde allein uns nicht erklärbar erschien. Daß anscheinend auch hinsichtlich der (chronischen) Parkinsonformen der Encephalitis an die Mitwirkung von Leberschädigungen *gedacht* wurde, liegt nahe; namentlich *F. H. Lewy* führt aus, daß er zu seinen experimentellen Untersuchungen über die Schädigung des Striatums durch Gifte (Phosphor, Mangan etc.) durch die Beobachtung veranlaßt sei, daß die gleichen Noxen bei der „Lethargica“ bald choreatische, bald parkinsonartige etc. Störungen hervorbringen können. Daß in der Genese der akuten choreatischen Encephalitis Leberschädigungen mitwirksam sind, erscheint uns vorläufig zweifelhaft, solange zwanglosere Erklärungsmöglichkeiten der hyperkinetischen Formen der Encephalitis gegeben sind; unsere späteren Überlegungen gelten, wie nochmals betont sei, nur für die chronischen Verlaufsstadien der Erkrankung.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen so vor, daß wir zunächst, gewissermaßen als Vorprobe, in einer Reihe von Fällen den Urin mit den üblichen Unter-

suchungsmethoden (*Schlesingers* Reagens bzw. *Fehling*sche Lösung) auf Urobilin und reduzierende Substanzen untersuchten. Geprüft wurden 11 Fälle, davon 7 mit ausgesprochenem amyostatischem Syndrom nach sicherer akuter Encephalitis. In allen 7 Fällen bestand der blande Krankheitsprozeß bereits weit länger als 1 Jahr vom Beginn der akuten Encephalitis an gerechnet, während die ausgesprochenen amyostatischen Erscheinungen, die sich zum Teil erst nach dem oben geschilderten Latenzstadium längerer Dauer entwickelt hatten, vereinzelt kürzerer Dauer waren. In einem 8. Falle lag eine circumscripte Amyostase des rechten Schultergürtels mit rhythmischen tetaniformen Zuckungen nach einer im Frühjahr 1920 überstandenen akuten Encephalitis vor; das rechte Auge war infolge Opticusatrophie erblindet, während das linke Auge unglücklicherweise seit der Jugendzeit blind war. Nach langem Stillstand der Erscheinungen beginnt der Krankheitsprozeß in der letzten Zeit langsam progreß zu werden (Zunahme der tetaniformen Zuckungen, leichte Verbreiterung der Rigiditätszonen). Endlich prüften wir noch drei Kranke, die keine eigentliche Amyostase zeigten, aber im Anschluß an eine einwandfreie mäßig schwere akute Encephalitis Restbeschwerden erheblicher Art (zentrale Schmerzen, Schwindelgefühl — einige objektive Defektssymptome an den Pupillen) in monatelanger Dauer zurückbehalten hatten. Akinetisch-dystonische Symptome sind bei diesen Kranken bisher noch nicht eingetreten.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß in allen diesen Fällen eine ausgesprochene *Urobilinurie* bestand, wurden 6 Fälle einer eingehenderen Prüfung bei eingestellter Diät unterzogen.

Neben der N-, der Cl-Ausfuhr und der Diurese wurde bei 4 Patienten auch die Schwefelausscheidung untersucht. Die Leberfunktionsprüfung wurde in der Mehrzahl der Fälle mit Lävulose angestellt[1]). Vor und nach der Lävuloseaufnahme wurde der Urin auf Urobilin und auf das Auftreten reduzierender Substanzen untersucht. In 2 Fällen wurde außerdem noch Dextrose gegeben. Irgendwelche Anzeichen einer Nierenschädigung fanden sich bei keinem Patienten. Im Blut wurden gleichzeitig Hämoglobin, Erythrocyten, Serumeiweiß (refraktometrisch), Serum-NaCl und Serumzucker bestimmt. Letztere beiden Untersuchungen wurden nach der Mikromethode von *Bang* angestellt. Die ausführlichen Ergebnisse sind in den beigefügten Tabellen niedergelegt; der Gang der Untersuchungen wird bei den einzelnen Fällen, deren kurze Krankengeschichte im folgenden mitgeteilt wird, besprochen. Eine nähere Analyse der Krankengeschichten dürfte sich erübrigen, da der Krankheitsbefund in jedem Fall ein durchaus eindeutiger war.

Die *Widal*sche Methode der sog. hämoklastischen Krise haben wir bei unseren Untersuchungen noch nicht mitbenützt, da wir uns von der Brauchbarkeit der Methode noch nicht überzeugen konnten. Unsere bisherigen Erfahrungen stimmen im wesentlichen mit denen überein, die *Eisenstädt* kürzlich veröffentlicht hat. Wir werden die *Widal*sche Prüfung bei unseren Kranken fortsetzen, wollen aber heute nur die Ergebnisse auf Grund der Methode mitteilen, deren Wert als Leberfunktionsteste feststeht.

[1]) Auf die Besprechung der ausgedehnten Literatur, die über den Einfluß größerer Zuckeraufnahmen auf Urin und Blut entstanden ist, kann hier verzichtet werden. Dies um so mehr, als die praktische Brauchbarkeit der hier angewandten Methodik für unsere Fragestellung feststeht. (Vgl. auch die neueren Untersuchungen über Lävulosurie von *Géza Hetényi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 36.)



W. M., Lokomotivführer. Geb. am 6. V. 1884. Ursprünglich völlig gesund. Februar 1918 Unfall. Großer Schreck. 8 Tage lang teilnahmlos. Erholte sich wieder, war ganz vergnügt, keine Unfallentschädigung. 15. II. 1920 erkrankt mit „komischer Grippe“, 24stündiger Schlaf, dann Schüttelfrost, angeblich kein Fieber, dann 9tägige Schlaflosigkeit mit Delirien. Hinterher Doppelbilder und choreatisch myoklonische Bewegungen, dann 14tägiger Schlafzustand, mußte gefüttert werden. Hiernach Rekonvaleszenzzustand, war aber noch so matt, daß er nicht 5 Minuten auf sein konnte. Gleichzeitig furchtbares Kopfsausen. Einige Wochen später begann er wieder in den Dienst zu gehen. Tat Lokomotivführerdienst bis Mai 1921, hatte aber immer stieren Blick, der allmählich immer schlimmer wurde. Seit $^3/_4$ Jahren zunehmende Steifheit der Bewegungen. Er grüßte keinen Menschen mehr. Mai 1921 akute Lungenentzündung mit kritischer Entfieberung. Seit dieser Zeit arbeitet er nicht mehr. Er sitzt zu Hause interesselos herum, ist dabei psychisch ganz klar. Seit Juni 1921 Speichelfluß. Kongestionen. Langdauernde Schweißausbrüche. Erste Aufnahme in die Klinik am 14. IX. 1921.

Status: Leichter Flexionstyp, versteinertes Gesicht, halbgeöffneter Mund, starke Salbenhaut, völlige motorische Aspontaneität, mäßige Verlangsamung des Ganges mit fehlendem Armpendeln. Mitunter kann er sehr schnell gehen. Im Vergleich zur Akinese sind die Hypertonien sehr gering. Rechte Pupille reflektorisch fast starr. Im gebesserten Zustand am 8. X. entlassen.

Nach der Entlassung beginnt jedoch die Amyostase sich erheblich zu verstärken, deshalb erneute Aufnahme am 13. I. 1922.

Die Verschlechterung ist objektiv enorm stark. Das Gesicht ist eisern, starr, Salbengesicht und Speichelfluß sind ausgesprochen, die Apathie ist hochgradig. Mimische Bewegungen bleiben starr erhalten. Starke Erschwerung und Parese der Kaubewegungen. Hypertonie in den Armen jetzt deutlich. Die Sehnenreflexe sind schwach auslösbar. Schiebegang in flektierter Stellung. Subjekte Euphorie. Am 11. II. zwecks Ausführung der Stoffwechseluntersuchungen nach der medizinischen Klinik verlegt.

Die Urinuntersuchung ergab regelmäßig eine ungewöhnlich starke Urobilinreaktion, und zwar fiel die Probe in verschiedenen Tagesportionen stets annähernd gleich stark aus. Gleichzeitig war die mit *Fehling*scher Lösung angestellte Reduktionsprobe stark positiv. Einmal war durch Polarisation und durch Gärung Traubenzucker nachweisbar. Die Analyse des S-Stoffwechsels ergab einen ungewöhnlich hohen prozentualen Neutralschwefelwert. Wenn man berücksichtigt, daß die Werte der meisten Autoren (*Salkowski*[17]), *Stadthagen*[18]) eigene Versuche[19]) sich zwischen 12 und 16% bewegen, so ist die Erhöhung eindeutig. Die Verabreichung von Lävulose am 23. 2. bewirkte eine weitere Neutralschwefelerhöhung auf 30,9%, die Injektion von 5 mg S (5 ccm 1 ‰ Schwefelöls) eine solche auf 34,4% (Tab. I).

Die am 23. 2. vorgenommene Lävulose-Belastung bewirkte im Urin keine wesentlichen Veränderungen. Eine weitere Steigerung der Urobilinurie war wegen ihres bereits sehr erheblichen Grades nicht zu erkennen. Die Ausscheidung der reduzierenden Substanz nahm zunächst etwas ab, um dann wieder zu steigen. Dabei ließ sich ein Parallelgehen von Reduktionsprobe und *Seliwanoff*scher Reaktion nicht erkennen. Dagegen ergab die Blutuntersuchung sehr deutliche Veränderungen



Tabelle I. Wilhelm M., 37 Jahre.

Datum	Bemerkungen	Diurese	N.	NaCl	Urobilin	Redukt.	Gew.	Ges.-SO_3	Sulf. SO_3	Äther SO_3	Neutr. SO_3	Neutr. SO_3 %
20. II.		1200	10,72	14,28	+ +	+ + + +	65^2 66^0	3,253	2,104	0,229	0,920	28,3
21. II.	Drehung R 0,5% Gärung + +	560	4,51	7,22	+ +	+ + + +	—	1,611	1,032	0,146	0,433	26,9
22. II.		770	7,37	10,16	+ + +	+ +	—	2,013	1,435	0,139	0,439	21,8
23. II. vorher	Lävulose 100 g	270	—	—	+ + +	θ	64^5	3,216	2,054	0,167	0,995	30,9
23. II. nach 2 Stunden		120	—	—	+ + +	θ	—	—	—	—	—	—
23. II. bis Abends	Seliw. +	200	—	—	+	+ + +	65^4	—	—	—	—	—
23. II. Nacht		190	—	—	(+)	+ +	—	—	—	—	—	—
23. II.		Ges. 780	9,90	11,86	—	—	—	—	—	—	—	—
24. II.		360	5,22	4,97	+ + +	θ	65^0 65^8	1,126	0,886	0,077	0,163	14,5
25. II.	5 mg Sulfur. intramuskulär	550	6,76	8,64	+ + +	+ + + +	65^0 65^7	2,087	1,277	0,092	0,718	34,4
26. II.		630	10,69	5,99	+ + +	+ +	65^2 65^9	2,346	1,529	0,122	0,695	29,6

Tabelle II. Friedrich Gn., 38 Jahre.

Datum	Bemerkungen	Diurese	N.	NaCl	Urobilin	Redukt.	Gew.	Ges.-SO_3	Sulf. SO_3	Äther SO_3	Neutr. SO_3	Neutr. SO_3 %
14. II.		1260	6,50	13,70	—	—	76^0 76^8	2,062	0,843	0,163	1,050	50,9
15. II.		1000	8,77	13,10	—	—	76^0 77^0	2,839	1,510	0,269	1,060	37,3
16. II.		670	3,54	6,70	—	—	76^2 77^1	1,029	0,508	0,109	0,412	40,0
17. II.		1030	9,34	13,39	(+)	—	75^3 76^3	2,770	1,526	0,290	0,954	34,4
18. II.		860	6,06	10,15	+	θ	75^8 76^8	1,985	0,863	0,160	0,962	48,5
19. II.		530	3,94	7,69	θ	+ +	75^9 76^2	1,327	0,588	0,121	0,618	46,6
20. II.	5 mg Sulfur.	1000	8,37	15,3	θ	+ +	75^2 75^6	2,408	1,410	0,263	0,735	30,5
21. II.		530	5,21	4,82	(+)	θ	— 76^1	1,046	0,647	0,124	0,275	26,3

(Tab. V). Der Blutzucker stieg nach Lävulose bis auf 0,180% und betrug auch nach 2 Stunden noch 0,163%. Am 26. 2. fand sich nüchtern ein Blutzuckerwert von 0,273%. Serum-NaCl stieg gleichzeitig in mäßigem, Serumalb in sehr starkem Grade an. Diese letztere Erscheinung soll hier nur registriert werden. Der eine von uns wird über sie an anderer Stelle berichten.

F. G., Bergmann. Geb. am 14. X. 1883. Ursprünglich gesund. In englischer Gefangenschaft Mai 1918 (während der englischen Lethargicaepidemie) mit Schwindel, hohem Fieber, Kopfschmerzen, Augenmuskellähmungen, Schlafsucht erkrankt. Nach der Krankheit, die von den Ärzten als „Grippe" bezeichnet wurde, dauernd schwach, gleichgültig, schaffte nichts. Am 15. IX. 1918 als Sanitäter aus Gefangenschaft entlassen, fühlte sich dauernd schwach, konnte seinem Beruf als Landwirt nur schwer nachgehen. Nachlassen der Potenz. November 1919 Rezidiv. 8tägiges hohes Fieber, Kopfschmerzen, Doppelbilder, starke Schwäche im Körper, zeitweilige „Bewußtlosigkeit", angeblich monatelang hinterher Schlafsucht. Schlief Tag und Nacht. Im Anschluß daran noch schwächlicher als vorher. Dauernd Kopfschmerzen. Doppelbilder und Neigung zum Schlafen. Arbeitete trotzdem im Bergwerk, so gut er konnte bis ca. Juli 1921. Dann stellte sich allmählich Steifigkeit in Armen und Beinen ein, worüber sich die Kameraden noch mehr als er selbst wunderten. Seit der Zeit läuft ein dünner Speichel aus dem Munde heraus. Er selbst merkt, daß die Speichelsekretion stark vermehrt ist, obwohl er gut schlucken kann. Das Sprechen fällt ihm schwer. In der letzten Zeit Schlaflosigkeit. 5. X. 1921 Aufnahme in die Nervenklinik.

Status: Leichter Flexionstyp. Amimie. Rigidität der Arme und Beine. Leichte Herabsetzung der groben Kraft. Kein manifester Tremor. Keine Reflexanomalien. Keine Sensibilitätsstörungen. Keine Veränderung der Psyche. Leichte Flexionshaltung beim Stehen. Fehlen der assoziierten Bewegungen beim Gehen. Lebhaft gesteigerte mechanische Muskelerregbarkeit. Allmähliche Gewichtsabnahme. Zunehmende Erstarrung und Flexionshaltung. Spontanretropulsion beim Stehen. Am 8. II. 1922 zwecks Untersuchung des Stoffwechsels in die medizinische Klinik aufgenommen.

Hier ergab die Urinuntersuchung eine zeitweilige Vermehrung der Urobilinausscheidung und das Auftreten einer reduzierenden Substanz. Der Anteil des Neutralschwefels an der Gesamtschwefelausscheidung war ungewöhnlich hoch und betrug einmal sogar über 50%. Belastung mit 100 g Lävulose bewirkte, daß der Urin nicht nur am Versuchstag, sondern sogar am ganzen folgenden Tag eine sehr starke Reduktionsprobe gab. Der Blutzucker stieg von 0,099 auf 0,146% (Tab. VI).

Fall 3. H. A., Kaufmann. Geb. am 16. II. 1897. Normale Entwicklung, keine besonderen Antecedentien. 3 Jahre im Felde. 16. IV 1920 akut in der Nähe von Trier mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Delirien, leichtem Katarrh Augenmuskellähmungen erkrankt. Im Anschluß daran Schlafverschiebung, Zittern in den Gliedern, Kurzatmigkeit. Rekonvaleszenz. Am 6. VII. 1920 versuchsweise Arbeitsaufnahme. Dauerndes Mattigkeitsgefühl. Oktover 1920 Verstärkung des Händezitterns, beginnende Rigidität der Beine. Später Speichelfluß, Augentränen, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Schlafverschiebung. 15. XII. 1920 erste Aufnahme in der Klinik.



Leichte mimische Starre, seltener Lidschlag, Resterscheinungen von Augenmuskellähmungen, leichte Vermehrung der Speichelsekretion, geringe Körperamyostase, leichtes Ruhezittern der Finger. Hypermimie. Nach kurzer Behandlung mit Scopolamin und Milchinjektionen am 27. I. 1921 gebessert entlassen. Allmähliche Verschlimmerung. Erneute Aufnahme am 30. XI.

Verstärkter Troddelgang, schiebt sich mit flektierten Gelenken ohne Abwicklung des Fußes kurzschrittig, watschelnd vorwärts. Dabei besteht eine leicht erstarrte Lachgrimasse. Leichter Strabismus divergens. Das linke Auge weicht nach außen ab. Stark verringerte spontane Einstellbewegungen der Bulbi. Starke Retropulsion. Verstärkter Speichelfluß. Pseudokatalaptische Haltungen, minutenlanges Verharren beim Ergreifen eines Stuhles. Maschinenmäßiges Hantieren. Zurzeit kein Zittern, deutliche Polypnöe und Vertiefung der Atmung bei guter Zwerchfell- und Intercostalfunktion und fehlender Starre der Bauchmuskeln, fehlende subjektive Dyspnöe, hohe monotone verwaschene Sprache, psychische Apathie und Euphorie. Deutliche reflektorische Muskelhypertonie in den Extremitäten, auch am Rumpf besteht sie stark. Keine Reflexstörungen. Der Zustand hat sich gegen früher stark verschlechtert. Am 6. II. von den Angehörigen abgeholt.

Im Mai zwecks Ausführung der Stoffwechseluntersuchung in der medizinischen Klinik aufgenommen. Völlige Erstarrung, bleibt bewegungslos ohne Ermüdungsgefühl liegen, während der Kopf 5 cm von der Unterlage entfernt bleibt; erst nach vielen Minuten sinkt der Kopf langsam auf die Unterlage herab. Pat. vermag nur noch mühsam etwas zu gehen. Die Spontaninitiative ist im allgemeinen erloschen, nur manchmal treten merkwürdige Antriebe auf, in denen Pat. spontan das Bett zu verlassen sucht und automatenhaft ziellos umherläuft. Keine Reflexstörungen, kein Babinski, kein Spontantremor.

Die Urinuntersuchung ließ zunächst nur zeitweise eine positive Urobilinreaktion erkennen, eine Reduktion trat nicht auf. Die Bestimmung der einzelnen Schwefelfraktionen ergab auch hier eine über den normalen Durchschnitt liegenden Neutralschwefelwert; genau wie bei Fall 1 bewirkte Lävulose-Belastung eine Zunahme auf 30,7% (Tab. III).

Der Einfluß der Lävulosebelastung war auch im übrigen sehr bemerkenswert. Vom Versuchstag an trat eine über die ganze Beobachtungszeit sich erstreckende Urobilinurie z. T. stärksten Grades auf. Ebenso waren vom 15. 5. an während der ganzen Versuchsperiode nicht ganz geringe Mengen reduzierender Substanzen, nachgewiesen mit *Fehling*scher und *Seliwanoff*scher Probe, im Urin vorhanden, ohne daß jedoch eine polarimetrische Bestimmung möglich gewesen wäre. Trotz dieses Urinbefundes stieg der Blutzucker am Versuchstage nicht über 0,125%. Ein derartiger Wert liegt noch im Bereich des Normalen (Tab. VII).

Fall 4. E. C., Waldarbeiter, geb. am 19. XI. 1981. Bis auf Rachitis in der Kindheit ganz gesund. Angeblich seit einer Granatexplosion im Feld aufgeregt. Keine Rente. Am 23. III. 1920 plötzlich erkrankt mit Kopfschmerzen, sehr heftigen Schmerzen im rechten Arm und in der Blinddarmgegend. 3wöchige Delirien. Bei mäßigem Fieber mehrfach Urininkontinenz, nachdem in den ersten Tagen der Krankheit Retention bestanden hatte. Im Anschluß daran heftige Schmerzen in den Beinen und in der linken Hand. Deshalb erste Aufnahme in der Nervenklinik am 22. VI. 1920.



Tabelle III. Hans Ahl., 25 Jahre.

Datum	Bemerkungen	Diurese	N.	NaCl.	Urobilin	Reduktion	Gew.	Ges. SO_3	Sulf. SO_3	Äther SO_3	Neutr. SO_3	Neutr. SO_3 %
9. V.		1260	—	6,05	+	0	44^{9}	—	—	—	—	—
10. V.		780	7,60	11,39	0	—	44^{9} 45^{3}	1,781	1,278	0,131	0,372	20,9
11. V.		560	4,58	8,06	+	—	44^{9} 45^{0}	1,179	0,945	0,079	0,155	13,1
12. V.		640	4,62	9,66	+	0	44^{5} 45^{0}	1,019	0,694	0,121	0,204	20,0
13. V.		1620	7,64	10,85	(+)	0	44^{9} 45^{1}	1,895	1,290	0,108	0,502	26,5
14. V.		1200	8,69	11,28	+	0	44^{5} 44^{9}	2,174	1,671	0,123	0,380	17,5
15. V.	Lävulose	920	6,25	7,52	+ +	+ + + Seliw + +	44^{4} 45^{0}	1,683	1,038	0,129	0,516	30,7
16. V.		500	5,55	6,05	+ + +	+ + Seliw + +	44^{4} 45^{3}	1,289	1,043	0,079	0,167	13,0
17. V.		700	6,96	8,82	+	+ + Seliw +	44^{6} 45^{0}	—	—	—	—	—
19. V.	5 mg Sulf.	600	6,89	12,66	+	+ Seliw +	44^{3} 45^{6}	1,599	1,291	0,101	0,207	13,0
20. V.		1100	9,95	12,76	0	+ + + + Seliw +	45^{0} 45^{1}	2,086	1,416	0,123	0,547	26,2
21. V.					+ + +	0	44^{2} 45^{1}	0,—	—	—	—	22,6
22. V.					+ +	+ + + + Seliw + +	44^{5} 45^{0}	—	—	—	—	

Tabelle IV. Co.

Datum	Bemerkungen	Diurese	N.	NaCl	Urobilin	Reduktion	Gew.	Ges. SO_3	Sulf. SO_3	Äther SO_3	Neutr. SO_3	Neutr. SO_3 %
21. VI.		1040	8,99	9,78	+	0		1,972	1,534	0,135	0,303	15,4
22. VI.		1240	9,89	11,90		—		2,361	1,528	0,146	0,687	29,1
23. VI.	Lävulose	380	—	3,08	+	0				—	—	—
Nach 2 Stunden						Seliw +						
23. VI. Tag		400	—	3,64	+ +	0		—			—	—
23. VI. Nacht		580	—	3,48	+	0		—		—		—
23. VI.		Ges. 1360	—	Ges. 10,20	—	—		2,002	1,408	0,133	0,461	23,0
24. VI.		1020	8,88	11,02	+ + +	0		2,149	1,643	0,147	0,359	16,7
25. VI.		860	7,00	8,51	+	0		1,704	1,284	0,109	0,311	18,2
26. VI.		1280	—	9,00	+	0		1,958	1,362	0,113	0,483	24,6



Etwas Abmagerung, unfrisches Aussehen. Keine Hirnnervenstörungen. Dauernd nicht ganz rhythmische, in ihrem Ablauf aber ganz gleichartige, blitzartige, monotone tetaniforme Muskelzuckungen, die in einer Extension des Unterschenkels und in einer Adduction des Fußes links bestehen. Leichte Druckempfindlichkeit des linken Femoralis. Manchmal wird das linke Bein plötzlich über das rechte gesetzt. Im Laufe der Behandlung werden die Schmerzen allmählich behoben, die Zuckungen im Bein lassen nach. Am 14. VIII. gebessert entlassen. Nachuntersuchung am 13. XI. Hat seit der Entlassung um 19 kg an Gewicht zugenommen, fühlt sich bis auf zeitweilige Schmerzen im linken Knie und rechten Fuß wohl. Es bestehen nur leichte Zuckungen der linken Hand und des linken Armes. Leichter Tremor der linken Hand und leichte athetoide Bewegungen in den Fingern der linken Hand. Manchmal tritt an Stelle der Dauerbewegungen ein kurzer tetaniformer Krampf ein, der nach kurzer Zeit wieder nachläßt. Die Zuckungen in den Beinen sind vollkommen geschwunden. Pat. verrichtet wieder Arbeit.

Neue Aufnahme am 16. VI. 1922. Seit einigen Monaten nimmt die Arbeitsfähigkeit wieder ab. Seit 6 Wochen bemerkt Pat., daß er stark Fett ansetzt; er hat in dieser Zeit 20 Pfund zugenommen. Die an sich starke herabgesetzte Arbeitsunfähigkeit wird durch dauernde Zuckungen im linken Arm noch weiter vermindert. Potenz seit dieser Zeit völlig erloschen. Die Untersuchung ergab ausgesprochen abnorme Verteilung des subcutanen Fettgewebes in Form der Dystrophia adiposogenitalis. Es bestand ferner deutliche Amyostase, Verlust der mimischen Bewegungen, völliges Fehlen der Spontaneität. Dauernde tetaniforme Zuckungen des linken Armes. Bei Kompression des linken Oberarmes tritt tetaniformer Krampf mit typischer Pfötchenstellung ein.

Auch hier bestand während der ganzen Beobachtung eine starke, durchaus eindeutige, Urobilinurie. Der prozentuale Anteil des Neutralschwefels am Gesamt-S schwankte zwischen 15,4 und 29,1%, war also

Tabelle V. Wilhelm M., 37 Jahre.

Datum	Bemerkungen	Zucker	NaCl.	Alb.	Hb.
21. II.		0,119	0,61	7,14	–
22. II.		0,103	0,63	7,26	
23. II. vorher	Lävulose per os	0,069	0,61	7,78	88
23. II. 15′ post		0,142	0,60	8,99	
23. II. 60′ post		0,180	0,62	9,11	—
23. II. 120′ post		0,163	0,64	9,05	—
23. II. abends		—	—	7,33	—
24. II.		0,098	0,62	8,13	88
25. II.		0,138	0,59	8,41	—
26. II.		0,273	0,55	7,26	—
27. II.		0,111	0,58	7,03	—
28. II.		0,137	0,59	7,68	—

Tabelle VI.

Urin						
Datum	Bemerkungen	Diurese	N.	NaCl. g	Urobilin	Reduktion
8. III.		1070	—	8,88	+	+
9. III. vorher		80,0	—	1,59	—	+ — +
9. III. nachher I.		90,0	—	0,90	—	+ — +
9. III. nachher II.		160,0	—	2,78	—	+ + —
9. III. nachts		250,0	—	3,60	—	+ + +
9. III.		580,0	—	8,87	—	—
10. III.		1000	—	18,00	+	+ — +
11. III.		1550	—	18,60	0	0
12. III.		1000	—	14,3	0	+

Tabelle VII. Hans Ahl., 25 Jahre.

Urin				Blut					
Dat.	Urobilin	Redukt.	Gew.	Bemerk.	Zucker	NaCl	Alb.	Erytr.	Hb.
14. V.	+	0	44^5 44^9		0,081	0,65	7,59	—	—
15. V.	+ +	+ + + Seliw + +	44^4 45^0	Lävulose vorher	0,080	0,64	7,24	5,40	95
15. V.	—	—	—	15′ post	0,125	0,66	7,83	5,58	100
15. V.	—	—	—	60′ post	0,109	0,63	7,83	5,66	104
15. V.	—	—	—	120′ post	0,080	0,63	7,80	5,17	101
15. V.	—	—	—	abends	0,111	0,65	7,18	5,69	101
16. V.	+ + +	+ + Seliw + +	44^4 45^3		0,071	0,64	7,16	5,44	95
17. V.	+	+ + Seliw + +	44^6 45^0		0,099	0,64	6,83	—	—
18. V.	—	—	—		—	0,66	6,98	—	—

im Durchschnitt deutlich erhöht. Ein Einfluß der Lävulosebelastung auf die S-Stoffwechsel war in diesem Fall nicht zu bemerken. Auch sonst war die Wirkung der Lävulose gering; nur die Urobilinurie stieg in deutlicher Weise noch weiter an. Dagegen trat im Urin keine Reduktion auf, auch war der Blutzucker nicht erhöht (Tab. IV).



Friedrich Gn., 38 Jahre.

		Blut				
Gewicht	Bemerkungen	Zucker	Alb.	NaCl.	Erytr.	Hb.
75^0		0,116	8,19	0,61	—	—
76^0						
75^0	Lävulose	0,099	8,11	0,64	5,38	76
75^5	morgens					
—	15′ post	0,146	8,28	0,65	5,46	78
—	60′ post	0,127	8,62	0,63	5,80	77
—	120′ post	0,106	8,11	0,67	6,29	73
—	abends	—	7,78	0,61	—	—
75^2		0,105	8,02	0,62	—	—
76^1						
75^0		—	7,74	—	—	—
76^8						
76^5		0,113	—	—	—	—
77^0						

Tabelle VIII. Co.

Urin			Blut					
Dat.	Urobilin	Redukt.	Bemerk.	Zucker	NaCl.	Alb.	Erytr.	Hb.
26. VI.	+	0		0,113	0,60	7,09	6,67	103
27. VI.	+	0	Dextrose morg.	0,128	0,63	7,31	6,22	106
27. VI.	+	0	15′ post	0,255	0,62	7,07	5,03	103
27. VI.	+ +	0	60′ post	0,192	0,62	7,22	5,74	95
27. VI.	—	—	120′ post	0,172	0,62	7,05	6,41	93
28. VI.	+ + +	0		0,123	0,61	7,20	6,06	106
29. VI.	—	—		0,139	0,60	7,31	6,01	99
30. VI.	—	—		0,109	0,60	7,22	—	—
1. VII.	—	—		0,142	—	—	6,27	104

Deshalb wurde am 26. 6. eine Belastung mit 100 g Dextrose vorgenommen. Danach vermehrte sich zunächst ebenso wie nach Lävulose die Urobilinurie, verschwand aber an den Nachtagen völlig. Der Zuckergehalt des Blutserums stieg nach 15 Minuten auf 0,255%, war auch nach 2 Stunden noch deutlich erhöht und bewegte sich auch an den meisten Nachtagen in deutlicher Weise über der Norm. Sowohl die Höhe des Anstiegs nach 15 Minuten, als auch das Andauern einer leichten Hyperglykämie muß man als pathologisch bezeichnen (Tab. VIII).



Wegen der deutlichen Anzeichen innersekretorischer Störungen machten wir einen Versuch mit Thyreoidinbehandlung. Der Erfolg war auffallend gut. Es trat eine deutliche Gewichtsabnahme ein, besonders die Fettanhäufung in den Leistengegenden ging zurück; Zukkungen und tetanoiformer Krampf im linken Arm verschwanden vollkommen. Bei einer Nachuntersuchung einige Wochen nach seiner Entlassung teilte uns der Patient mit, daß die vor der Behandlung verschwundene Potenz völlig wieder hergestellt sei.

Fall 5. L. B., Arbeiterin, 28 Jahre. Ursprünglich gesund. Keine Heredität. Mitte Februar 1920 erkrankt an Fieber (Dauer 1 Monat). Benommenheit, motorische Unruhe. Bald darauf vom Arzt Atemstörungen ohne Lungen- und Herzveränderungen festgestellt. Februar 1921 Partus. Das Kind starb nach 14 Tagen angeblich unter Hirnerscheinungen. Allmähliche Verschlechterung des Gesamtzustandes. November 1921 verlegt nach der Nervenklinik Göttingen.

Status: Typische hochgradige Amyostase, Verlust der mimischen Bewegungen, völliges Fehlen der Spontaneität, mäßige Rigidität der Kopf-, Nacken- und Extremitätenmuskulatur. Psychisch erhebliche Stumpfheit. Speichelfluß, Konvergenzparese der Augäpfel. Leichte Abmagerung. Polypnöe, ca. 50 ungefähr rhythmische Atemzüge pro Minute; Zuckungen in den Fingern der linken Hand. Bei unverändertem Befinden wurden die Stoffwechselversuche vorgenommen.

Im Urin fand sich ebenso, wie bei den anderen Fällen, eine deutliche Vermehrung des Urobilingehalts. Nach Lävulosebelastung stieg der Blutzucker bis auf 0,147%; am Morgen des 1. Nachtages betrug er noch 0,121, während er an 3 Vortagen 0,097 nicht überschritten hatte. Im Urin trat am Versuchstag und am 2. Nachtag eine deutliche Zunahme der Urobilinurie auf (Tab. IX). Auf die erhebliche Bluteindickung soll auch hier nur hingewiesen werden.

Tabelle IX. Luise Barth., 24 Jahre.

	Urin						Blut				
Datum	Bemerkungen	Diurese	NaCl.	Urobilin	Reduktion	Gew.	Bemerkungen	Zucker	Alb.	Erytr.	Hb.
16. III.		550	3,58	+	0	45^{8} 46^{1}		0,097	—	—	—
17. III.		600	4,68	+	0	45^{6} 46^{7}		0,097	7,89	4,50	81
18. III. vorher	Lävulose	250	1,90	(+)	0	46^{0}	morgens	0,096	7,55	4,61	81
18. III. I		40	0,26	+	+ + Seliw. + +		15′ post	0,140	8,56	4,91	88
18. III. II		300	1,86	+ +	0		60′ post	0,147	8,37	4,61	88
18. III. Nacht		680	2,86	(+)	0	47^{0}	2 Std. post	0,120	8,37	4,53	85
18. III.		1270	6,88	—	—		abends	0,149	7,20	4,45	77
19. III.		750	8,55	+	0	46^{5} 47^{0}		0,121	7,48	4,35	83
20. III.		1250	12,50	+ +	0	46^{5} 47^{1}		0,079	7,42	—	83



Fall 6. E. B., Dienstmädchen, geb. am 13. II. 1898. Ursprünglich gesund. Hat ein gesundes uneheliches Kind von 3 Jahren. Frühling 1920 akut erkrankt mit „Grippe", Schlaffheit, Kopfschmerzen. Keine Doppelbilder. Damals nicht fachärztlich untersucht. Im Anschluß an die Grippe Rekonvaleszenz, doch bleibt noch längere Zeit eine Schlafsucht zurück; ebenso war sie dauernd matt. Seit Dezember 1920 Steifheitsgefühl in Armen und Beinen. Die Mutter schalt sie aus, weil sie immer so gebückt ging. Sommer 1921 Speichelfluß, verschlechtertes Sehen. Amenorrhöe. Aufnahme in der Nervenklinik am 29. XI. 1921.

Status: Leidlicher Ernährungszustand. Gewicht 51,2 kg. Fettgesicht, Maskengesicht, seltener Lidschlag, steifer Gang, psychisch einsilbig, keine Hirnnervenstörungen. Deutliche Hypertonie in Armen und Beinen, vor allem im Knie- und Ellbogengelenk. Kniereflexe auffallend lebhaft. Keine Pyramidenerscheinungen, keine sensiblen Störungen. Liquorbefund völlig negativ. Starke Eosinophilie im Blut. Auf Scopolamingebrauch leichte Besserung, später aber verschlechtert sich der Zustand immer mehr. Vorübergehend tritt Steigerung der Temperatur auf. Die hypertonisch-akinetischen Erscheinungen werden danach schlimmer. Gewichtsabnahme um 10 kg. Am 6. VI. 1922 Verlegung in die Medizinische Klinik zwecks Ausführung der Stoffwechseluntersuchung.

Die Untersuchung des Urins ergab eine ständige, sehr starke Urobilinurie, die nach Lävulosebelastung noch weiter zunahm. Gleichzeitig bewirkte die Lävuloseverabreichung eine deutliche Reduktion im Urin. In der Urinportion, die einem Tagesabschnitt entsprach, der 2 Stunden nach der Lävuloseverabreichung begann und abends aufhörte, fand sich sehr starke Seliwanoffsche Probe und, polarimetrisch gemessen, ein Lävulosegehalt von 0,3%. Urobilin und Reduktionsprobe waren am nächsten und übernächsten Tag noch sehr stark vorhanden. Entsprechend diesem Verhalten des Urins stieg der Blutzucker von 0,104 bis auf 0,164 und betrug nach 2 Stunden noch 0,142.

5 Tage nach der Lävulosebelastung wurde eine zweite mit 100 g Dextrose ausgeführt. Die Urobilinurie stieg jetzt noch erheblich stärker an; die Fluorescenz war so stark, wie sie nur ganz selten zur Beobachtung kommt. Der Blutzucker stieg bis auf 0,261% und bewegte sich auch am Morgen des 1. und 2. Nachtages um 0,130% (Tab. X).

Zusammenfassend läßt sich über die im vorstehenden beschriebenen Untersuchungen folgendes sagen.

Neben der bei allen untersuchten Patienten ausnahmslos vorhandenen Urobilinurie fand sich bei einzelnen gelegentlich ganz spontan eine reduzierende Substanz im Urin, die einmal als Dextrose identifiziert werden konnte. Die Untersuchung der S-Ausscheidung in 4 Fällen ergab stets eine deutliche, prozentuale, einmal etwas über 50% betragende Steigerung des Neutralschwefels; zweimal trat nach Lävulosebelastung eine deutliche weitere Steigerung ein. Diese Erscheinung ist bemerkenswert, da es sich hier um eine Beeinflussung des Eiweißabbaus durch eiweißfreie Belastung gehandelt haben kann. Unter Lävulosebelastung zeigten 5 von 6 Fällen ein durchaus pathologisches Verhalten. Ausnahmslos nahm nach der Aufnahme der Lävulose die Urobilinurie

Tabelle X. Bl.

		Urin						Blut					
Datum	Bemerkung	Diurese	NaCl	Urobilin	Redukt.	Gew.	Bemerkung	Zucker	NaCl	Alb.	Erytr.	Hb.
20. VI.		300	2,58	+ +	0	41^{1} 41^{3}		0,101	0,59	8,22	5,24	86
21. VI.	Lävulose	60	0,59	+	(+) Seliw. (+)	41^{6}	morgens	0,104	0,57	7,87	5,06	88
21. VI. Tag		160	1,89	+	+ + + Pol. 0,3% links	—	80′ post	0,158	0,58	8,54	5,40	90
21. VI. Nacht		160	1,04	+	+ Seliw. +	—	45′ post	0,164	—	8,28	5,43	91
21. VI.		380	3,02	—	—	—	60′ post	0,157	1,59	8,19	5,11	94
21. VI.		—	—	—	—	—	120′ post	0,142	0,60	8,15	5,22	98
21. VI.		—	—	—	—	41^{7}	abends	—	0,57	8,04	5,40	91
22. VI.		350	3,15	+ + +	+ + + +	41^{2} 41^{8}		0,088	0,56	7,22	5,06	82
23. VI.		550	2,75	+ + +	+	41^{1} 41^{9}		0,095	0,58	7,31	4,99	78
24. VI.		500	3,95	+ + +	+	41^{6} 41^{4}		0,115	0,57	7,42	4,52	77
25. VI.		350	5,74	+ + +	(+)	40^{9}		—	—	—	—	—
26. VI. 2 Std.	100 g Dextrose	100	0,92	+ + +	+ + + +	40^{5}	morgens	0,119	0,58	7,33	4,29	75
26. VI. abends		180	1,69	+ + + + + +	+ + + +	—	15′ post	0,186	0,57	7,68	4,43	—
26. VI. Nacht		250	2,35	+ + + +	0	—	60′ post	0,261	0,58	7,72	4,69	75
26. VI.		480	4,96	—	—	—	2 Std. post	0,175	0,58	7,46	3,92	75
26. VI.		—	—	—	—	40^{9}	abends	0,143	0,57	7,46	4,65	71
27. VI.		900	5,85	+	0	40^{7} 42^{5}		0,132	0,61	7,48	4,78	73
28. VI.		500	3,85	+ +	0	41^{4} 41^{6}		0,134	0,59	6,88	—	—
29. VI.		—	—	—	—	40^{7} 40^{9}		0,118	0,58	7,20	4,83	74
30. VI.		—	—	—	—	40^{6}		0,125	0,58	7,33	—	—

für kürzere oder längere Zeit zu. Bei 4 von diesen 5 Fällen war im Urin, z. T. für mehrere Tage, mindestens aber für 24 Stunden, eine deutliche Reduktion nachzuweisen. Das Verhalten dieser reduzierenden Substanz ist in einigen Fällen bemerkenswert. Wie *Isaak* gezeigt hat, ist bei derartigen Lävulosebelastungen die Lävulose im allgemeinen nach 1 Stunde aus dem Blut verschwunden. Die Seliwanoffsche Reaktion war nun in 3 unserer Fälle, gleichzeitig mit den gewöhnlichen Reduktionsproben, mindestens für 12 Stunden, z. T. sogar für mehrere Tage, positiv. Ihr stärkstes Auftreten erfolgte sehr oft nicht innerhalb der ersten 2 Stunden, sondern erst im Laufe des Versuchstages. Einmal waren nach 12 Stunden noch 0,3% Lävulose polarimetrisch bestimmbar.

Auch nach dem Verschwinden der Lävulosurie — beurteilt nach der Seliwanoffschen Reaktion — war in 4 von 5 Fällen noch 1—5 Tage lang eine deutliche Reduktion nachzuweisen.

Aus diesem Verhalten kann man schließen, daß in den genannten Fällen die per os verabreichte Lävulose abnorm lange Zeit im Blute kreiste; außerdem scheint Lävulose als Reiz wirken zu können, da wir unter ihrem Einfluß eine vermehrte Ausscheidung anderer reduzierender Substanzen sehen. Hiermit steht auch die oben erwähnte Beobachtung im Einklang, daß in allen Fällen die vorher vorhandene Urobilinurie gesteigert wurde.

Der Blutzucker zeigt ein dem Urinbefund entsprechendes Verhalten. In 4 Fällen sehen wir abnorm erhöhte Werte zwischen 0,146 und 0,180%. Der 5. Fall (Fall 3), dessen Blutzuckerspiegel nach der Belastung niedrig blieb, zeigt dafür eine 3 Tage dauernde Lävulosurie.

Die Dextrosebelastung wurde bei 2 Pat. vorgenommen; unter ihnen befand sich Fall 4, der nach Lävulose nichts Krankhaftes hatte erkennen lassen. In beiden Fällen stieg der Blutzucker auf den pathologischen Wert von über 0,250%. Ferner nahm bei beiden Versuchen auch unter Dextrosewirkung die bereits bestehende Urobilinurie weiter zu.

Wir erwähnen schließlich noch, daß wir bei zahlreichen anderen chronisch organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems die Urobilinurie meist vermißt haben.

Alle die gefundenen Störungen lassen sich nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstandpunkt nur auf eine Störung der Leberfunktion zurückführen, die sich vor allem in einer oft erheblichen Störung des Kohlenhydratstoffwechsels äußert. Bei der bisher wenigstens im Groben erzielten Konstanz der Ergebnisse, die bei allen Untersuchten Leberfunktionsstörungen, wenn auch in verschiedenem Grade und in verschiedener Richtung aufdeckten, glaubten wir von einer Fortsetzung dieser Untersuchungen vorläufig Abstand nehmen zu können[1]).



[1]) Nach Abschluß dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von *Gottschalk* und *von Hoesslin* (Med. Klinik Nr. 41), die sich auch mit dem Kohlehydratstoffwechsel

Die Störungen sind zum Teil so erheblich, daß sich ganz von selbst die Frage aufwirft, in welchem Maße sie in Beziehung zur Pathogenese der chronischen Encephalitis gebracht werden können.

Wir werden diese Frage allerdings mit großer Reserve berühren müssen, da ein abschließendes Urteil darüber zur Zeit noch nicht möglich sein wird.

Bei der Erheblichkeit der pathologischen Befunde müssen wir die Frage verneinen, daß die Leberfunktionsstörungen pathogenetisch ganz bedeutungslose Akzidentalerscheinungen der chronischen Encephalitis sind.

Die Möglichkeit, daß die Veränderungen des Leberstoffwechsels erst die Folge der encephalitischen Hirnläsion sind, wäre insofern zu erwägen, als wir wissen, daß sich im Gehirn Zentren — und zwar vorwiegend in der hypothalamischen Region, vielleicht auch im Linsenkern selbst — finden, die für die vegetativen Funktionen im weitesten Sinne von Bedeutung sind. Manche Veränderungen bei chronischer Encephalitis, die ganz lokalisiert auftreten können, wie vasomotorische Störungen, lokalisierte Schweißausbrüche etc. dürften auch tatsächlich von Läsionen dieser vegetativen Gebiete abhängig sein. Es ist uns auch bekannt, daß außer der namentlich durch Bulbärläsion erzielbaren Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels die Gallensekretion durch parasympathische Erregungen beschleunigt, durch sympathische gehemmt werden kann (*S. L. R. Müller*: Das vegetative Nervensystem). Über die Urobilinurie als Folge nervöser vom Zentralnervensystem abhängiger Erregungen oder Erregungsausfälle ist uns allerdings nichts bekannt. Darüber hinaus ist aber der Beweis, daß die bei verschiedenen Hirnkrankheiten festgestellten Leberfunktionsstörungen erst in Abhängigkeit von der Cerebralläsion stehen, bisher nie geführt. Bei der *Wilson*schen Krankheit hat man meist die Hirnläsion entweder als Folge der Leberläsion angesehen (*Oppenheim, F. Schultze*) oder beide Schädigungen in Abhängigkeit von einer dritten Noxe zu bringen versucht (*Bostroem*).

bei chronischer Encephalitis beschäftigt. Die von den genannten Autoren angestellten Leberfunktionsprüfungen fielen im wesentlichen normal aus; im Urin wurde von ihnen unter 7 Fällen nur zweimal eine schwache Urobilinvermehrung gefunden. Hierzu ist kurz folgendes zu bemerken: *Gottschalk* und *von Hoesslin* haben die Blutzuckerbestimmungen im Gesamtblut vorgenommen. Es ist nun durchaus möglich, daß ihnen aus diesem Grunde Schwankungen des Zuckergehaltes entgangen sind, die bei Verwendung von Serum manifest geworden wären. (Vgl. hierzu die Mitteilungen von *Schirokauer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 31, von *Billigheimer*, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **136**, 1 und von *Hsien Wu*, Ref. Kongreßzentralbl. **24**, 377.) Was die Urobilinurie anbetrifft, so zeigen unsere Tabellen, daß die Vermehrung durchaus nicht täglich festzustellen war, daß sie aber bei längerer Beobachtung immer wieder auftrat, und daß sie vor allem durch die Lävuloseverabreichung fast ausnahmslos entweder direkt hervorgerufen oder ganz erheblich gesteigert wurde.



Wenn aber *Boenheim* die eigenartige Leberveränderung in Abhängigkeit von der Läsion der striären Apparate zu bringen sucht, so wäre nur darauf hinzuweisen, daß es sehr schwere chronische doppelseitige Erkrankungen des Neo- wie des Paläostriatums und der ableitenden Bahnen gibt, bei denen wenigstens makroskopisch erkennbare Veränderungen der Leber gänzlich fehlen; wir nennen nur die Athetose double, die Huntingtonsche Chorea, die Paralysis agitans; demgegenüber ist die *schwere* schon makroskopisch auffallende Leberveränderung bei *Wilson*scher Krankheit öfter dann schon erkennbar, wenn die Hirnalteration noch nicht sehr weit fortgeschritten ist. Daß aber bei der chronischen Encephalitis die Leberfunktionsstörung erst die Folge einer umschriebenen Läsion „vegetativer" Hirngebiete im Hypothalamus oder Striatum ist, wird dadurch unwahrscheinlich, daß wir diese Stoffwechselalterationen auch bei Personen sehen, welche keinerlei Erscheinungen einer Herdläsion des Gehirns, insbesondere keine amyostatischen Symptome boten, sondern nur an einem allgemeinen Schwächezustand nach unvollkommen geheilter Encephalitis mit verschiedenen subjektiven Störungen litten, also an Erscheinungen, die ohne weiteres darauf hinzuweisen schienen, daß hier in den Allgemeinfunktionen des Organismus irgendeine durch die Encephalitis gesetzte Störung besteht, ohne daß schon eine manifeste, objektive neurologische Symptome hervorrufende, Läsion des Gehirns eingetreten ist.

Wenn uns aber auch so die Abhängigkeit der Leberfunktionsstörung von der Hirnläsion unwahrscheinlich ist, so kann doch der Zusammenhang zwischen den beiden Organstörungen noch keineswegs als geklärt gelten. Wir können höchstens die *Möglichkeit*, daß die Leberschädigung für den progressiven Hirnabbau nicht ganz bedeutungslos ist, aus Analogieschlüssen folgern, für die uns die bereits erwähnten Ergebnisse der experimentellen Encephalopathie nach Leberläsion bzw. Leberausschaltung (*A. Fuchs* und *Pollak*) und den schweren Hirnveränderungen bei akuter gelber Leberatrophie (*Kirschbaum*) Anhaltspunkte geben. Hierzu kommt dann die ebenfalls schon erwähnte besonders geringe Resistenzfähigkeit des Paläostriatums beim Menschen gegenüber verschiedenen auf dem Blutwege zum Gehirn geführten Giften. Die histologischen Veränderungen der Leber, die wir bisher erst in einem Falle chronischer Encephalitis anführen konnten, sind allerdings gering (leichte Hämosiderosis der Leberzellen namentlich in den zentralen Partien der Leberläppchen[1])], doch würde dieser Befund keineswegs gegen die Möglichkeit einer etwaigen anatomischen Feinläsion der Leber sprechen, solange wir nicht mit vervollkommneteren Methoden den Bau der Leberzellen zu studieren vermögen. Auch die Frage, woher

[1]) Wir sind Herrn Geh.-Rat *E. Kaufmann* für die Durchmusterung der Präparate zu großem Danke verpflichtet.



die supponierte Leberschädigung im chronischen Stadium denn eigentlich stammt, würde an sich nicht so rätselhaft sein, wenn wir uns nur von der Vorstellung befreien, daß die Encephalitis auch in den akuten Phasen eine ganz lokale Hirnaffektion, d. h. eine Affektion darstellt, welche sich auch in ihren Wirkungen nur im zentralen Nervensystem abspielt. Die eine Tatsache, daß wir bei so vielen akuten Encephalitikern schwere allgemeintoxische Veränderungen wie hohes Fieber, toxische Delirien, skarlatinöse Exantheme, Herpes, hämolytische Erscheinungen, Ikterus etc. etc. finden, ist uns ein Beweis dafür, daß auch in akuten Stadien neben dem Gehirn der Gesamtorganismus affiziert ist; ob durch Virus selbst oder nur durch Toxine irgendwelcher Art, ist dabei gleichgültig.

Tatsächlich kommt ja auch Urobilinurie bisweilen im akuten Stadium der Encephalitis vor. Wir können jedenfalls mit der Möglichkeit durchaus rechnen, daß häufig während der akuten Stadien der Encephalitis durch toxische Produkte, vielleicht selbst durch Keime, Leberalterationen hervorgerufen werden, wie wir das bei so vielen akuten Infektionskrankheiten sehen. Das einzige Abnorme läge dann darin, daß diese akuten Leberschädigungen sich nicht wieder zurückbilden wie bei den meisten akuten Infektionskrankheiten, sondern infolge einer Besondersartigkeit der toxischen Produkte Dauerveränderungen des Leberparenchyms zurückbleiben.

Weitergehende Schlüsse aus unseren Untersuchungen zu ziehen, verhindert allerdings unsere bisherige Unkenntnis von den Störungen der übrigen Organfunktionen bei der chronischen Encephalitis. So sind wir z. B. über die Funktionen der endokrinen Apparate bei dieser Erkrankung bisher so gut wie gar nicht orientiert. Auffallend ist, daß wir nicht selten bei den chronisch Erkrankten, wenn auch keineswegs regelmäßig, eine tetanoide Steigerung der galvanischen Erregbarkeit, insbesondere auch Erhöhung der Anodenöffnungszuckung, finden, und zwar auch wiederum mitunter nicht allein bei chronisch amyostatisch Kranken, sondern auch bei Personen, die sich nach überstandener akuter Encephalitis nicht recht erholen können; wir finden also Erscheinungen, welche auf eine Schädigung der Epithelkörperchen hinzuweisen scheinen. Wir wollen dabei noch bemerken, daß derartige Erscheinungen auch bei Kranken gefunden wurden, die nicht an der bei chronischer Encephalitis so häufigen Tachypnöe litten, um dem Einwand vorzubeugen, daß die gefundenen elektrischen Veränderungen vielleicht nur die Folge einer Tetanie durch Überventilation sein könnten. Mit dem Ergebnis der elektrischen Untersuchung stimmt auch der Befund überein in einem Einzelfall, in dem der Kalkspiegel im Blut vermindert war. Es handelt sich hierbei um Untersuchungen, die noch nicht abgeschlossen sind. Weitere Erscheinungen einer Allgemeinschädigung des Organismus,



deren Wesen bisher noch nicht mit Sicherheit gedeutet werden kann, hat der eine von uns (*S.*) in einer monographischen Bearbeitung der Encephalitis[1]) aufgeführt.

Es bedarf also noch weitgehenderer Prüfungen des Stoffwechsels und der endokrinen Funktionen sowie auch noch weiterer experimenteller Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Leber und Gehirn, ehe wir vielleicht mit größerer Sicherheit entscheiden können, ob die Störungen der Leberfunktion Mitursache des progressiven Hirnabbaus sind, oder ob auch vielleicht die Leberfunktionsstörungen nur den Ausdruck einer noch allgemeineren Schädigung bilden, welche auch für den Ablauf des Hirnprozesses von Bedeutung ist.

Die Prüfung der Leberfunktion hat nur als *einer* der Wege zu gelten, auf denen wir versuchen können, in die Pathogenese der chronischen Encephalitis etwas Licht zu bringen.

Zusammenfassung.

1. Die Urinuntersuchung bei 11 Fällen von chronischer progressiver Encephalitis ergibt ausnahmslos eine Urobilinurie, die weit außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegt. In einigen Fällen findet sich vermehrte Ausscheidung einer reduzierenden Substanz, die einmal als Glucose erkannt werden konnte.

2. Bei 4 darauf untersuchten Fällen ist die prozentuale Neutralschwefelausscheidung erhöht. In zwei von 3 Fällen bewirkt Lävulosebelastung eine weitere Steigerung der Neutralschwefelausscheidung.

3. Belastung mit 100 g Lävulose läßt in 6 untersuchten Fällen die Urobilinurie noch weiter ansteigen. In 5 von 6 Fällen ergibt die Untersuchung des Urins auf reduzierende Substanzen und die Bestimmung des Blutzuckers durchaus pathologische Verhältnisse. U. a. entsteht in einem Fall eine mehrere Tage andauernde Lävulosurie. Der 6. Fall zeigt nach Belastung mit 100 g Dextrose ein Ansteigen des Blutzuckers auf 0,255%.

4. Aus den Versuchen wird auf das Vorhandensein einer Leberschädigung bei der chronischen Encephalitis geschlossen. Über die Beziehungen dieser Leberschädigung zu der Gehirnerkrankung werden unter Berücksichtigung der Literatur Erwägungen angestellt, auf Grund deren die Verursachung der Leberfunktionsstörung durch eine cerebrale Herdläsion abgelehnt wird. Andererseits wird betont, daß eine endgültige Stellungnahme erst möglich ist, wenn weitere Untersuchungen in die Art der Störung des allgemeinen Stoffwechsels bei der chronischen Encephalitis mehr Licht gebracht haben.

5. In einigen Fällen tritt nach peroraler Lävuloseverabreichung

[1]) Berlin, Springer 1922.



eine z. T. hochgradige Bluteindickung ein, die jedoch mit der Hyperglykämie nicht parallel geht. Über sie wird der eine von uns (*Meyer-Bisch*) an anderer Stelle berichten.

Literatur.

[1]) *Boenheim, F.*, Beitrag zur Kenntnis der Pseudosklerose und verwandter Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen den Erkrankungen des Gehirns und der Leber. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **60**, 10. — [2]) *Bostroem*, Über Leberfunktionsstörung bei symptomatischen Psychosen, insbesondere bei Alkoholdeliranten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **68**, 48. — [3]) *Eisenstaedt*, Zur Frage der Theorie und praktischen Brauchbarkeit von Widals hämoklastischer Krise. Klin. Wochenschr. 1922, S. 1786. — [4]) *Freund*, Diskussionsbemerkungen auf der 11. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1921. Verhandlungsber. S. 104. — [5]) *Fuchs, A.*, Experimentelle Encephalitis. Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16. — [6]) *Jakob*, Der amyostatische Symptomenkomplex usw. 11. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1921. Sitzungsber. S. 47ff. — [7]) *Kirschbaum*, Über den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32. — [8]) *Lewy, F. H.*, Experimentelle und pathologische Untersuchungen über hyper- und hypokinetische Störungen. Berl. Ges. f. Psych. u. Nervenkrankh., Sitzungsber.; Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **29**, 315. — [9]) *Lewy, F. H.*, Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der senilen Demenz und der Ursache ihrer Lokalisation in den subcorticalen Ganglien bei der Paralysis agitans. Dtsch. Zeitschr f. Nervenheilk. **74**, 1. — [10]) *Pollak, E.*, Über experimentelle Encephalitis. Arb. a. d. Neurol. Inst. d. Wiener Univ. **23**, H. 2, S. 1. — [11]) *Rosenthal, St.*, Experimentelle Studien über amöboide Umwandlung der Neuroglia. Alzheimer-Nissls histol. Arbeiten **6**, 89. — [12]) *Urechia, C. J.*, Encephalite épidémique avec parkinsommisme et accès transitoires psychomoteurs. Autopsie. Bull. et mém de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, Nr. 14. — [13]) *Salkowski*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9** 241. 1885. — [14]) *Stadthagen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **100**, 426. 1885. — [15]) *Meyer-Bisch, R.*, Zeitschr. f. klin. Med. **94**, H. 5/6. — [16]) *Isaac, S.*, Med. Klinik **16**, 1207. 1920.



(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. [Direktor: Professor *G. von Bergmann*].)

Untersuchungen über Form und Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion und ihre Beziehungen zu den spinalen Hautbezirken.

Von

Dr. **Friedrich Kauffmann,** und Dr. **Heinz Kalk,**
Assistenzarzt. Volontärassistent.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. August 1922.)

Fernsymptome innerer Krankheiten bieten nicht nur symptomatisches Interesse, sondern sind häufig wichtige diagnostische Merkmale. Aus dieser Erkenntnis heraus hat *G. v. Bergmann*[1]) uns am Krankenbett immer wieder auf die klinische Bedeutung der Reflexhyperästhesien der Haut bei Erkrankungen der Visceralorgane hingewiesen. Jeder freilich, der diese von uns hochgewerteten diagnostischen Fingerzeige, die z. B. für die Gallensteinkolik bereits von *Trousseau*[2]) in klassischer Weise an Schulter, Hals und rechtem Arm beschrieben und als „Neuralgien" dem Lokalschmerz gegenübergestellt worden sind, zu beachten geneigt ist, kennt die große Schwierigkeit, das Vorhandensein hyperalgetischer Zonen mit befriedigender Exaktheit festzustellen. Der eine von uns hat früher eine Methode zum Nachweis derselben angegeben[3]), welche uns bis zu einem gewissen Grade von dem guten Willen des Patienten unabhängig macht und daher ein objektiveres Urteil gestattet. An der *Existenz* hyperalgetischer Zonen im Sinne *Heads* wird heute im allgemeinen nicht gezweifelt.

Es schien wünschenswert zu sein, auch über *Ausdehnung* und *Abgrenzung* dieser Zonen im Einzelfalle eine objektivere Anschauung zu

[1]) Vgl. auch *G. v. Bergmann*, Einiges über Schmerzen bei inneren Krankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 19, S. 520, ferner *E. Reuter*, Über Sensibilitätsstörungen und andere „Reflexsymptome" bei Eingeweideerkrankungen. Inaug.-Diss. Marburg 1918.

[2]) *A. Trousseau*, Clinique médicale **2**, 309. 1865.

[3]) *Fr. Kauffmann*, Über die Latenzzeit der Schmerzempfindung im Bereich hyperalgetischer Zonen bei Anwendung von Wärmereizen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 37, S. 1174.



gewinnen. Ob in diesem Zusammenhang die Beobachtungen *Sobotkas*[1]) zu verwerten sind, welcher im Bereich hyperalgetischer Zonen eine vermehrte Neigung zu *Gänsehautbildung* feststellen konnte, wurde von uns bisher nicht nachgeprüft. Dagegen haben wir, von gewissen, später zu erwähnenden Angaben in der Literatur ausgehend, daß nämlich in einzelnen Fällen die *vasomotorische Erregbarkeit* im Bereich solcher Zonen verändert zu sein schien[2]), in den letzten Jahren immer wieder versucht, diese Zonen in ihrer ganzen Ausdehnung z. B. durch Quarzlampenbestrahlung sichtbar zu machen, wobei eine zeitliche Differenz im Auftreten der Hyperämie oder in der Intensität derselben im Gebiet hyperalgetischer Zonen und den benachbarten Hautpartien erwartet wurde. Doch haben wir auf diese Weise in keinem Fall ein unterschiedliches Verhalten feststellen können.

In Anlehnung an amerikanische[3]) und deutsche[4]) Arbeiten haben wir es auch unternommen, Kampfgas auf die Haut einwirken zu lassen und die Latenzzeit der Erythembildung unter verschiedenen Bedingungen und auch im Bereich *Head*scher Zonen zu bestimmen. Wenn diese Versuche deutliche und regelmäßige Unterschiede in der Latenzzeit nicht erkennen ließen, so dürfte möglicherweise die Ursache in der Schwierigkeit gleichmäßiger Dosierung zu suchen sein. Herrn Professor *Flury*-Würzburg sind wir für die freundliche Überlassung von Kampfgas (Dichloräthylsulfid) zu großem Danke verpflichtet.

Ferner waren wir bestrebt, andere funktionelle Eigentümlichkeiten im Bereich solcher Zonen aufzudecken. So wurden bereits vor 2 Jahren Versuche darüber angestellt, ob etwa im Bereich hyperalgetischer Zonen veränderte Bedingungen für *Entzündungserscheinungen* nach Reizung der Haut mit Krotonöl oder Senfpflaster gegeben wären. Wenn diese Versuche zu einem negativen Resultat geführt haben, so konnte gegen unsere damalige Versuchsanordnung der Einwand erhoben werden, daß auch hierbei eine genaue Dosierung des auf die Haut applizierten Reizes nicht möglich gewesen ist. Daher hatte der eine von uns damals bereits den nach intracutaner Injektion von Caseosan auftretenden Reaktionskomplex im Gebiet *Head*scher Zonen studiert.

---

[1]) *Sobotka*, Zur Physiologie der pilomotorischen und der ihnen verwandten Erscheinungen beim Menschen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **105**, 3. 1910, bes. S. 527 und 546.

[2]) *A. Eulenburg*, Berl. klin. Wochenschr. 1883, S. 321. — *Bittorf*, Herpes zoster und Nierenkolik. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 7, S. 290. — *L. R. Müller*, Studien über den Dermographismus usw. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47** u. **48**. 1913. *Zack*, Über viscero-vasomotorische Zonen. Wiener Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 25, S. 535, ferner: Wiener Arch. f. inn. Medizin. **4**, 209. 1922.

[3]) *H. W. Smith*, *G. Clowes* and *E. Marshall* jr., On Dichloraethylsulfide (Mustard Gas). IV. The mechanism of absorption by the skin. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **13**, 330. 1919.

[4]) *F. Flury*, Über Kampfgasvergiftungen. I. Über Reizgase. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**, 1. 1921.



Prozesse, die ohne Zweifel als entzündliche anzusprechen wären, treten dabei freilich nur bei spärlichen Individuen auf, bei denen wir vielleicht eine besondere „Entzündungsbereitschaft“ [*v. Groer*[1])] anzunehmen haben.

Bei diesen Untersuchungen konnten nun Beobachtungen über die *Form* und die *Ausdehnung* der auftretenden vasomotorischen Reaktion gemacht werden, welche in anderer Weise, als dies bisher bekannt ist, auf die zwischen *vasomotorischer Reaktion der Haut und Nervensystem* bestehenden Beziehungen hinzuweisen schienen. Daher haben wir im vergangenen Winter beschlossen, von diesem Gesichtspunkt aus die Versuche von neuem aufzunehmen und zu erweitern. Die Ergebnisse sollen im folgenden mitgeteilt werden.

1. Aufgabe.

Wir stellten uns zunächst die Aufgabe, *Form und Ausbreitung der durch einen Hautreiz hervorgerufenen vasomotorischen Reaktion* zu beobachten. Wie bei anderen Reizqualitäten, so treten auch bei unserer Methode der intracutanen Caseosaninjektion zwei, ihrem Wesen nach verschiedene Röten der Haut in der Umgebung der Quaddel auf: eine primäre, flüchtige, wohl auf *reflektorischem* Wege entstandene, und eine sekundäre, länger dauernde Hyperämie, welche nach der heutigen Auffassung [*Ebbecke*[2]), *Breslauer*[3])] durch *direkte Reizung der Capillaren* zustande kommt und als „*lokale Gefäßreaktion*“ zu bezeichnen ist. Um diese beiden, wesensverschiedenen Hyperämien im einzelnen Versuch gut voneinander unterscheiden zu lernen, haben wir zunächst die nach experimenteller Anästhesie im anästhetischen Gebiet auftretende Röte beobachtet, unter Verhältnissen, in denen der reflektorische Anteil der Hyperämie nicht zustande kommt. (Infiltrationsanästhesie.) Unsere weiteren Untersuchungen über Form und Ausbreitung beziehen sich dann nur auf die durch direkte Reizung der Capillaren bedingte, länger dauernde sekundäre Röte, also *die lokale Gefäßreaktion*, während wir die Form des rasch verschwindenden reflektorischen Anteils der lokalen vasomotorischen Reaktion im allgemeinen nicht in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen haben.

Weiter haben wir die *Beziehungen* dieser durch direkte Gefäßreizung zustandekommenden Rötung zu den *spinalen Bezirken der Haut* studiert.

[1]) *F. v. Gröer*, Zur Frage der Bedeutung aspezifischer ergotroper Wirkungen des Serums bei der Heilserumtherapie der Diphtherie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 180. 1919.

[2]) *U. Ebbecke*, Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1. 1917.

[3]) *Fr. Breslauer*, Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach Nervenverletzung. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **150**, 50. 1919 und Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 17, S. 406.



Nachdem nämlich die Untersuchungen *Goldscheiders*[1]) über die Irradiation des Schmerzes bzw. der Hyperästhesie uns neue Kenntnisse von den spinalen Hautzonen, ihrem symmetrischen Bau und einheitlichen Strukturprinzip, sowie dem Wesen der Überlagerungszonen vermittelt haben, schien man mit der Möglichkeit rechnen zu dürfen, ähnliche Gesetzmäßigkeiten, wie sie dieser Autor mittels der Sensibilitätsprüfung für die Ausbreitung erhöhter Schmerzempfindlichkeit aufgedeckt hat, auch für die Ausbreitung und Form der durch die Betrachtung erkennbaren vasomotorischen Reaktion feststellen zu können. Denn daß unter Umständen die vasomotorische Reaktion in Beziehung steht zu den spinalen Segmenten der Haut, kann durch mannigfaltige Feststellungen meist am pathologischen Objekt als erwiesen gelten. Auch uns schienen neben Beobachtungen an bezüglich der Sensibilität normalen Hautpartien solche im Bereich hyperalgetischer Zonen im Sinne *Heads* zur Beantwortung unserer Frage besonders geeignet, da in solchen Gebieten eine genaue Sensibilitätsprüfung die Grenzen des Segmentes erkennen läßt und wir dann den Einfluß dieser Grenzen auf die Ausbreitung der vasomotorischen Röte studieren konnten. Rückblickend können wir sagen, daß eben solche Beobachtungen an pathologischen Hautbezirken (*Head*sche Zonen) uns die ersten Richtlinien für die weiteren Untersuchungen abgegeben haben.

Mit der Abhängigkeit der vasomotorischen Reaktion von der Ausbreitung der *peripheren Nervenstämme* haben wir uns im folgenden nicht beschäftigt. Unter den verschiedensten Bedingungen hat man diese Verhältnisse bereits näher studiert und z. B. das Fehlen der reflektorisch bedingten Röte nach Durchschneidung und Degeneration eines sensiblen Nerven beobachtet. Auch hat der eine von uns erst kürzlich über einen Patienten berichten können, bei welchem die auf wiederholte innerliche Darreichung von Jod auftretende entzündliche Hyperämie der Haut streng auf das Innervationsgebiet eines erkrankten peripheren Nerven beschränkt blieb[2]).

Neben den Beziehungen zu den spinalen Segmenten der Haut und zu der *Mittellinie des Körpers* mußten aber auch einige andere Faktoren beachtet werden, ohne deren Kenntnis eine Deutung der zu beobachtenden Formen der vasomotorischen Röte nicht möglich erschien. So erweist sich unter gewissen Bedingungen die *Spaltrichtung der Haut* von Einfluß auf die Ausbreitung der Röte und in anderen Fällen galt es, den Einfluß jener Linien zu berücksichtigen, die man als *Voigt*sche *Grenzlinien* bezeichnet hat und die z. B. an der Brust von der Mitte der Clavicula leicht konvergierend nach abwärts verlaufen. Die Belege werden im folgenden zu erbringen sein.

[1]) *A. Goldscheider*, Über die Struktur der spinalen Sensibilitätsbezirke der Haut. Zeitschr. f. klin. Med. **184**, 333. 1917.

[2]) *Fr. Kauffmann* und *M. Winkel*, Entzündung und Nervensystem. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 1, S. 12.



Bei der Beurteilung des Einflusses, welchen die Grenze eines Segmentes oder auch die Mittellinie des Körpers usw. auf die Ausbreitung der vasomotorischen Röte ausüben, wird man eine gewisse Zurückhaltung und Vorsicht walten lassen müssen, zumal in Anbetracht der bekannten, an verschiedenen Körperteilen verschieden starken „*Überlagerung*“ (*Sherrington*) der spinalen Hautbezirke. Nur wenn wir feststellen konnten, daß die Ausbreitung der Röte nach einer Grenzlinie zu eine geringere war, als nach den anderen Richtungen, wenn also der applizierte Hautreiz infolgedessen eine exzentrische Lage innerhalb der aufgetretenen Röte einnahm, hielten wir uns für berechtigt, einen hemmenden Einfluß der betreffenden nervösen Grenzlinien in Erwägung zu ziehen. Wenn sich dann an einem folgenden Tage in einem weiteren Versuche ergab, daß bei Applikation des Hautreizes im benachbarten Segment die Röte wiederum nur bis zu der am vorhergehenden Tage beobachteten und markierten Linie sich erstreckte, so glaubten wir hierin allerdings eine wesentliche Stütze für die Annahme eines hemmenden Einflusses der betreffenden Grenzlinie erblicken zu können. — Bei der Beurteilung der Form der vasomotorischen Röte bei Applikation der Quaddel auf eine Grenzlinie selbst glaubten wir unsere Schlußfolgerungen nur durch sehr zahlreiche Beobachtungen stützen zu können; wir waren daher bestrebt, möglichst häufig bei dem gleichen Individuum und an der gleichen Grenzlinie das Verhalten der Röte zu beobachten.

Der *Intensität der Röte* haben wir im allgemeinen weniger Beachtung geschenkt. Nur haben wir festzustellen versucht, ob in dieser Richtung im Bereich *Head*scher Zonen Abweichungen gegenüber den normalen Hautpartien bestehen. Hierüber liegen nämlich in der Literatur widersprechende Angaben vor.

2. Methode.

Zur Hervorrufung der vasomotorischen Reaktion bedienten wir uns in allen hier mitgeteilten Fällen der intracutanen Injektion von 0,5 ccm Caseosan. In einzelnen weiteren Fällen haben wir auch Digipuratum, Morphium und destilliertes Wasser als Injektionsflüssigkeit verwandt und die gleichen Erscheinungen beobachtet. Wir haben aber das eiweißhaltige Caseosan deshalb vorgezogen, weil uns die auftretende lokale Gefäßreaktion besonders intensiv und langdauernd zu sein und daher günstige Beobachtungsbedingungen zu liefern schien. Diese Tatsache mag verständlich erscheinen im Hinblick auf gewisse Anschauungen *Ebbeckes*, daß nämlich die lokale Gefäßreaktion durch Eiweißspaltprodukte, welche zu den Capillaren diffundieren und unmittelbare gefäßerweiternde Wirkung haben, hervorgerufen und gewissermaßen als „funktionelle Hyperämie“ aufzufassen ist.

Die Versuche wurden am Stamm und an den Extremitäten (Oberschenkel und Unterarm) ausgeführt. Als Versuchspersonen wählten wir vasomotorisch leicht erregbare Patienten und bevorzugten Frauen im Alter von 15—30 Jahren. In allen Fällen wurden während der auf die Injektion folgenden Stunde im Abstand von einigen Minuten die hyperämischen Bezirke auf dünnes Pauspapier durchgepaust, nachdem in der Regel die Grenzen derselben auf der Haut mit einem Blaustift deutlich markiert worden waren. Im ganzen liegen den Ausführungen über 100 Versuche zugrunde.

3. Beschreibung und Analyse der beobachteten vasomotorischen Reaktion.

Im Augenblick der Injektion wird im allgemeinen ein brennender, aber erträglicher Schmerz empfunden. Die entstandene Quaddel ist zunächst blaß und scharf begrenzt, im Verlaufe der Beobachtung wird die Begrenzung unscharf; die Quaddel selbst wird allmählich rotgefärbt und nach etwa 45 Minuten hat sie die Röte der



Umgebung erreicht, ist aber noch deutlich über das Niveau der Nachbarschaft erhaben. Nach $1^1/_2$—2 Stunden pflegt die Quaddel noch leicht prominent als fünf- bis zehnpfennigstückgroße Röte mit der Einstichstelle in ihrer Mitte in dem umgebenden, nunmehr abgeblaßten Gebiet, welches vorher von der reaktiven Röte eingenommen worden war, erkennbar zu sein.

Die *Größe der Quaddel* verändert sich während der Versuchsdauer in der Regel nicht. Nur bei einzelnen Individuen haben wir ein bereits kurz nach der Injektion einsetzendes *starkes Anwachsen* derselben beobachtet: Die Größe der Quaddel war in solchen Fällen $^3/_4$—1 Stunde nach der Injektion etwa die einer Zwetsche. Eine Erklärung für diese auffallende Erscheinung zu geben, ist uns vorläufig nicht möglich. Wir beobachteten die starke Vergrößerung der Quaddel zum ersten Male bei einer 26jährigen Patientin, welche eine akute Glomerulonephritis überstanden hatte und wir dachten an die Möglichkeit, daß etwa latente Ödeme das Material für das Anwachsen der Quaddel geliefert hätten. Wir haben deshalb noch mehrere leicht ödematöse Patienten sowie solche mit latenten Ödemen kardialen und renalen Ursprungs untersucht, doch haben wir bei solchen Kranken in keinem Falle eine so beträchtliche Vergrößerung der Quaddel gesehen.

24 Stunden nach der Injektion pflegt nur noch die Einstichstelle von einem kleinen, höchstens erbsengroßen, roten Hof umgeben sichtbar zu sein. Bei 2 Individuen aber entstand sowohl nach der erstmaligen wie nach jeder folgenden Injektion nach 24 Stunden eine kleine *Eiterpustel* etwa von der Größe eines Kirschkernes. Da unter den gleichen aseptischen Kautelen wie bei den übrigen Versuchspersonen die Injektion vorgenommen worden war, so liegt die Annahme nahe, daß diese lebhafte Reaktion auf *endogene* Faktoren zu beziehen ist. Ohne Zweifel lehren solche Befunde, mit welcher Vorsicht man nach Impfung der Haut mit spezifischen Substanzen (Tuberkulin) in der etwa auftretenden Lokalreaktion auf einen spezifischen Prozeß schließen darf, nachdem wir sehen, daß auch unspezifische Stoffe an der Haut des gesunden Organismus der spezifischen Lokalreaktion entsprechende Erscheinungen auslösen können. Diese Feststellung ist kürzlich von *A. Müller*[1]) bereits hinlänglich gewürdigt und ebenfalls als „*konstitutionell bedingte Hyperallergie*" (richtiger wohl „*Hyperergie*") aufgefaßt worden.

Sehr bald nach der Injektion, die Zeit schwankt zwischen 15 und 45 Sekunden, tritt eine *unscharf begrenzte*, verhältnismäßig *blasse Röte* auf, die an Rumpf und Extremitäten einen streifenförmigen Bezirk einzunehmen pflegt. Nach etwa 2 Minuten erreicht diese Röte ihre größte Ausdehnung und Intensität, die je nach der vasomotorischen Erregbarkeit des Individuums und der Injektionsstelle verschieden ist. Der von dieser primären Röte eingenommene Hautbezirk beträgt im Mittel etwa 5 : 13 cm. Diese primäre Röte schießt in einem größeren Gebiete gleichzeitig auf, in der Regel nicht den ganzen Bezirk einnehmend, sondern oft bleiben landkartenähnliche Zonen frei, so daß zahlreiche inselförmige hyperämische Bezirke entstehen. Wenn man sieht, wie diese einzelnen geröteten, nicht konfluierenden Inseln gleichzeitig aufschießen ohne unmittelbare Beziehung zur Injektionsstelle, so gewinnt man die Überzeugung, daß es sich bei dieser primären Röte um diejenige Erscheinung handelt, die *L. R. Müller* als „*irritatives Reflexerythem*" und *Ebbecke* als reflektorischen Anteil des als lokale vasomotorische Reaktion bezeichneten Reaktionskomplexes oder als „*roten Hof*" beschrieben hat.

In vielen Fällen bildet sich schon mit Beginn dieser primären fleckigen Röte in der näheren Umgebung der Quaddel eine *intensivere* und *schärfer begrenzte diffuse Röte* aus, welche nach 5—10 Minuten ihre größte Ausdehnung erreicht, aber sich nie soweit ausbreitet wie die beschriebene primäre Röte. Diese Röte bleibt lange

[1]) *A. Müller*, Untersuchungen über spezifische (*v. Pirquet*) und unspezifische Hautreaktionen nach von *Gröer-Hecht*. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 21, S. 1043.



Zeit mit gleicher Intensität bestehen, ist in der Regel nach 45 Minuten noch deutlich erkennbar und pflegt etwa 1 Stunde nach der Injektion zu verschwinden. Die Größe dieser sekundären hyperämischen Bezirke beträgt im Mittel etwa 7 : 3 cm. Die Gestalt dieser Röte ist verschieden, teils bandförmig, teils rhombusähnlich, teils sechseckig. *Die Bedingungen der Gestalt dieser sekundären, scharf begrenzten Röte, der sog. lokalen Gefäßreaktion, zu untersuchen, ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit.*

Gewisse Übung vorausgesetzt, wird zwar jeder, der eine Nachprüfung unserer Versuche unternimmt, die beiden beschriebenen reaktiven Röten schon durch den bloßen Anblick voneinander unterscheiden können und als 2 verschiedene Prozesse anzusprechen geneigt sein. Es schien uns aber erforderlich, diese Auffassung zu stützen und die beiden zu beobachtenden Röten auch nach denjenigen Kriterien zu charakterisieren, welche andere Autoren bei ähnlichen Beobachtungen für dieselben aufgestellt haben, indem wir den Einfluß der Infiltrations- und Leitungsanästhesie auf die Ausbildung jeder der beiden Röten untersuchten. Manche Autoren scheinen nämlich auch heute noch die beiden erwähnten Anteile der lokalen vasomotorischen Reaktion nicht so scharf voneinander zu trennen, wie dies tatsächlich erforderlich ist.

Zunächst ein Beispiel der *Infiltrationsanästhesie*: Pat. A. P., 27 Jahre alt, vasomotorisch leicht erregbar. Auf der rechten Bauchseite wird etwas medial von der Spin. ant. sup. eine gut handtellergroße Fläche mit adrenalinfreiem Novocain infiltriert. $9^{h}\,50'$ Injektion von 0,5 ccm Caseosan intracutan in der Mitte der infiltrierten Fläche. Eine Kontrollquaddel mit gleicher Menge Caseosan wird in dem entsprechenden normalen Gebiet der linken Bauchseite gesetzt. Hier tritt alsbald nach der Injektion die oben beschriebene fleckige primäre Röte in einer quergestellten Bandform mit einer Ausdehnung von 13 : 5 cm auf. Im anästhetischen Gebiet der rechten Seite fehlt die primäre Röte vollkommen. — Auf der linken Seite schließt sich an die primäre Röte die umschriebene sekundäre Hyperämie ebenfalls in quergestellter Bandform in einer Ausdehnung von 8 : 3 cm an. $10^{h}\,05'$, also erst $^{1}/_{4}$ Stunde nach der Injektion wird auch um die im anästhetischen Gebiet applizierte Quaddel ein schwacher, nur etwa markstückgroßer, rundlicher, geröteter Hof sichtbar. $10^{h}\,15'$ ist der Befund im wesentlichen unverändert.

Derartige Versuche haben wir wiederholt angestellt und stets das gleiche Resultat erhalten: 1. Die *primäre fleckige, unscharf begrenzte Röte fehlt* in dem durch Infiltration anästhetischen Hautbezirk; 2. die *sekundäre Röte* tritt im infiltrierten Gebiet *verspätet* auf, ist weniger intensiv und blaßt, wie wir in anderen Versuchen feststellen konnten, rascher wieder ab als im normalen Hautgebiet; 3. die sekundäre Röte zeigt im infiltrierten Gebiet eine *rundliche* Form und in der Mehrzahl der Fälle nicht die bandförmige Ausbreitung wie an den korrespondierenden normalen Hautstellen. Auf die Bedeutung dieser Feststellung wird später hinzuweisen sein.

Auch für den Erfolg der *Leitungsanästhesie* sei ein Beispiel angeführt. Pat. K., 16 Jahre alt, abgelaufene Myelitis anterior, vasomotorisch leicht erregbar. Leitungsanästhesie des N. cut. fem. post. und Nn. clunium infer., d. h. Anästhesie der unteren Glutealgegend und der Rückseite des linken Oberschenkels bis hinab zur Kniekehle. Um $10^{h}\,05'$ Injektion von 0,5 ccm Caseosan im anästhetischen Bezirk an der Rückseite des linken Oberschenkels, dicht unterhalb der Glutealfalte. Eine Kontrollquaddel an gleicher Stelle des rechten Beines. Um die Quaddel im anästhetischen Gebiet tritt die primäre Röte nach etwa 20 Sekunden auf, an der Kontrollquaddel etwa nach 10 Sekunden. Ein wesentlicher Unterschied läßt sich hier wie auch bei unseren weiteren Versuchen hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der primären Röte nicht erkennen; ebenso keine Differenz in der Intensität der Röte. $10^{h}\,10'$: An beiden Beinen bildet sich etwa gleichzeitig nach der Injektion die sekundäre Röte in Form eines quergestellten Rhombus aus. $10^{h}\,25'$: Die sekundäre Röte ist an beiden Injektionsstellen deutlich ausgebildet und besitzt beider-

seits die Form eines Rhombus, dessen längere Achse quergestellt ist. Auch bei weiterer Beobachtung keine Differenz.

In diesen wie in mehreren gleichartigen Versuchen konnte also festgestellt werden, daß *im Gebiet einer Leitungsanästhesie die primäre Röte nach Ausdehnung und Intensität in gleicher Weise auftritt wie im normalen Hautgebiet.* Auch hinsichtlich der sekundären Röte war in keinem Falle eine Differenz erkennbar.

Es wird also die Annahme berechtigt sein, daß in unseren Versuchen die flüchtige primäre, fleckige Röte dem reflektorischen Anteil der vasomotorischen Reaktion entspricht; sie fehlt im Gebiet der Infiltrationsanästhesie und wird durch Leitungsanästhesie, welche nur den zu ihrer Entstehung nicht notwendigen Faktor der Empfindung ausschaltet, nicht unterdrückt (vgl. *Ebbecke, Breslauer*). Die sekundäre, diffuse, in ihrer Ausbreitung scharf begrenzte Röte dürfte dagegen demjenigen Anteil der lokalen vasomotorischen Reaktion entsprechen, welcher auf nicht reflektorischem Wege entsteht und von dem man annimmt, daß er durch *unmittelbare Reizung der Capillaren und des Gewebes* zustande kommt. Nur auf diese letztere „*lokale Gefäßreaktion*“ beziehen sich, wie gesagt, die folgenden Ausführungen.

Ob die beobachtete Hyperämie nur durch Dilatation der Capillaren zustandekommt oder ob auch die Zahl der durchströmten Gefäße eine größere wird, wie dies nach den Feststellungen *Kroghs* wahrscheinlich erscheint, muß vorläufig unentschieden bleiben.

Auf eine Beobachtung aber sei noch hingewiesen: Bei 3 Patientinnen, die vasomotorisch sehr leicht erregbar waren, und die heute wohl am treffendsten mit dem Begriff der „*vasoneurotischen Diathese*“ *O. Müllers*[1]) charakterisiert sind, war die sekundäre Röte nach ca. 1 Stunde ebenfalls nicht mehr nachweisbar. Als wir am folgenden Tage jedoch bei der Visite die Injektionsstelle besichtigten, sahen wir vor unseren Augen in der Umgebung derselben die Hyperämie sich erneut entwickeln und binnen weniger Sekunden hatte der hyperämische Bezirk nicht nur anscheinend die *gleiche Intensität* wie kurz nach der Injektion des Caseosans, sondern auch *ganz dieselbe Form und Ausdehnung* erlangt, wie sie am Tage zuvor auf dem Pauspapier festgehalten worden war. Etwa $^1/_4$ Stunde lang blieb diese diffuse, scharf begrenzte Rötung sichtbar. *In dem Ausbreitungsgebiet der lokalen Gefäßreaktion scheint also auch nach Abklingen derselben eine latente Überempfindlichkeit mit Neigung zu Gefäßerweiterung lange Zeit bestehen zu bleiben. Als ein Ort erhöhter Reizbarkeit erweist sich dieser Bezirk auch psychischer Beeinflussung mehr zugänglich als die benachbarten Hautpartien.*

4. Einfluß der Spaltrichtung der Haut.

Bei seinen Untersuchungen über die pharmakodynamische Cutanreaktion fand *A. F. Hecht*[2]), daß der entstehende erythematöse Hof elliptische Form annimmt und er vertritt die Ansicht, daß dieser Hof parallel steht zur *Spaltrichtung* der Haut. *Ebbecke*, welcher ebenfalls so gut wie immer an den Extremitäten eine ausgesprochene Längsrichtung des roten Hofs beobachtete, weist ebenfalls auf diese Möglichkeit hin, doch läßt er die Frage offen, ob neben der Spaltrichtung der Haut nicht möglicherweise auch die *segmentale Gliederung des Körpers* in Betracht zu ziehen sei. Genauere Untersuchungen zur Entscheidung dieser Frage hat keiner der beiden Autoren angestellt.

---

[1]) *O. Müller*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Ferd. Enke, Stuttgart 1922, S. 69.

[2]) *A. F. Hecht*, Die pharmakodynamische Cutanreaktion. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 39.



Für uns mußte es von Wichtigkeit sein, zunächst einmal diese Beziehungen zu klären. Wir wählten daher Körperstellen, an welchen die *Spaltrichtung der Haut von der Richtung des Hautsegmentes verschieden* ist. Dies ist z. B. der Fall in der Unterbauchgegend, dicht an der Medianlinie, wo die Segmentrichtung annähernd horizontal, die Spaltrichtung der Haut dagegen nach den bekannten *Langer*schen[1]) Abbildungen fast senkrecht verläuft. In diesem Gebiete wurde die Form der lokalen Gefäßreaktion studiert.

Es wurde z. B. 4 cm unterhalb des Nabels und 2,5 cm rechts von der Medianlinie eine Caseosanquaddel appliziert. Nach Abklingen der primären flüchtigen Röte entwickelt sich eine längerdauernde intensive Hyperämie, welche 10 Minuten nach der Injektion eine Ausdehnung von 3 : 6,5 cm zeigt und deren Achse fast *horizontal* verläuft.

Es ergibt sich also, daß die *Längsrichtung der Hyperämie der Spaltrichtung der Haut nicht parallel* geht und zu dem gleichen Ergebnis führten alle Versuche, die wir in der Gegend des Unterbauches angestellt haben.

An anderen Körperstellen aber erhielten wir *andere Resultate*. Applizierten wir z. B. eine Quaddel in der Gegend der Glutealfalte — an dieser Stelle ist die Spaltrichtung der Haut besonders ausgeprägt — so sahen wir, daß die Längsrichtung der Röte der Spaltrichtung sehr wohl entsprechen könnte. Auf Grund unserer zahlreichen Versuche und unter Berücksichtigung der später zu schildernden Befunde, sind wir zu der Ansicht gekommen, daß der *Einfluß der Spaltrichtung* der Haut auf die Form der lokalen Gefäßreaktion an verschiedenen Stellen des Körpers *verschieden* ist: der Einfluß der Spaltrichtung scheint dort zurückzutreten, wo verhältnismäßig kleine und schmale Hautpartien in ihrer Abhängigkeit vom nervösen Zentrum (spinales Segment) eine auch hinsichtlich der vasomotorischen Reaktion eng begrenzte funktionelle Einheit bilden. Dort aber, wo diese Einheiten ein größeres Gebiet umfassen, stellt die Spaltrichtung der Haut für die Form der lokalen Gefäßreaktion einen bestimmenden, aber nur im Bereich dieser Einheit geltenden Faktor dar. Man geht fehl, wenn man die Form der reaktiven Hyperämie in einseitiger Abhängigkeit glaubt von der Spaltrichtung der Haut. (*Hecht*.)

5. Beobachtungen am Rumpf.

Bei unseren Versuchen an der Brust, am Bauch und am Rücken haben wir zunächst die Beobachtung anderer Autoren (*Ebbecke*, *Hecht*) bestätigen können, daß das im Anschluß an den Hautreiz entstehende hyperämische Feld stets quergestellt ist, d. h., daß die Längsachse

[1]) Zum Beispiel bei *E. Riecke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 6. Aufl., Tafel II, S. 6. Fischer, Jena 1921.

desselben etwa dem Verlaufe der Rippen parallel geht; Einzelheiten sind in den folgenden Abschnitten zu besprechen.

A. Einfluß der Medianlinie.

Zunächst haben wir den Einfluß der Medianlinie des Körpers, welche wohl als die primitivste nervöse Grenzlinie gelten kann, auf Form und Ausdehnung der lokalen Gefäßreaktion studiert. Verschiedene Beobachtungen liegen bereits vor, welche zeigen, daß z. B. die entzündliche Röte der Haut durch die Medianlinie eine Begrenzung erfahren kann. So berichten *Knauer* und *Billigheimer*[1]) von einem Kopfschußkranken mit rechtsseitiger Hemiplegie und *Jackson*epilepsie nach Läsion der linken vorderen Zentralwindung, welcher auf Bromdarreichung regelmäßig eine genau bis zur Mittellinie des Körpers reichende Bromakne auf der rechten Körperseite bekam.

Auf zwei verschiedene Weisen suchten wir den Einfluß der Mittellinie festzustellen, indem wir die *Quaddel* in der einen Versuchsreihe *neben* dieselbe, in weiteren Versuchen *auf* die Medianlinie selbst applizierten.

Pat. M. K., 20 Jahre alt. 9^h Injektion: Erste Quaddel etwa 12 cm oberhalb des Nabels, 2 cm *rechts* der Medianlinie, eine zweite Quaddel, etwa 5 cm oberhalb des Nabels 7 cm *links* von der Medianlinie. Nach wenigen Sekunden tritt die primäre fleckige Röte in Erscheinung, welche in der Umgebung beider Quaddeln ein quergestelltes bandförmiges Gebiet umfaßt. Bei beiden Quaddeln reicht dieselbe bis zur Medianlinie und überschreitet dieselbe etwa um die Breite von $^1/_2$ cm. $9^h\,07'$ ist die sekundäre Röte, nachdem die primäre kaum mehr nachweisbar, voll entwickelt. Ihre Größe beträgt an der rechten Quaddel 3,5 : 7,5 cm, an der linken 4 : 12 cm; die längere Kante verläuft horizontal. In diesem Zeitpunkt erhielten wir Abb. 1 (größter Kontur). An der oberen, der Medianlinie näher gelegenen Quaddel ist die Begrenzung der Röte nach oben und unten hin sehr scharf, während dieselbe sich nach rechts nicht linear abgrenzen läßt. Nach links hin findet die Röte genau in der Medianlinie ihre scharfe linienförmige Begrenzung. So kommt eine *exzentrische Lage* der Quaddel innerhalb der sie umgebenden Rötung zustande.

Zur gleichen Zeit ist auch die Quaddel der linken Seite mit einem nach allen Seiten hin scharf begrenzten hyperämischen Hof umgeben, deren Ausdehnung 4 : 12 cm beträgt. Die Rötung ist ebenfalls quergestellt und weist einen nach rechts reichenden, allmählich sich verjüngenden Fortsatz auf, welcher an der Medianlinie seine scharfe Begrenzung findet. Auch hier resultiert eine *exzentrische Lage* der Quaddel, welche der lateralen Grenze näher liegt.

$9^h\,11'$: Die Röte der oberen rechtsseitigen Quaddel hat jetzt scharfe Grenzen nach allen Seiten. Ihre Ausdehnung ist nach rechts hin bereits geringer geworden, 4 : 7 cm. Während nach rechts hin ein zugespitzter Fortsatz gerichtet ist, schneidet die Röte andererseits genau in der Mittellinie des Körpers ab; die Quaddel liegt immer noch exzentrisch. Die Gestalt der Röte der linksseitigen Quaddel ist im

[1]) *A. Knauer* und *E. Billigheimer*, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Schreckneurosen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **50**, 217. 1919.



wesentlichen die gleiche geblieben, nur ist ihre Größe geringer geworden, 3 : 9,5 cm. Der nach rechts hin zeigende Fortsatz reicht nicht mehr bis an die Medianlinie heran.

Die Gestalt der Röte ändert sich in der folgenden $^1/_2$ Stunde so gut wie nicht. Um 9h 39′ kann man erkennen, daß beide hyperämischen Bezirke eine rhombusähnliche Form angenommen haben. An der rechtsseitigen Röte reicht der Fortsatz nach links hin noch immer bis an die Medianlinie heran. Größe und Form der linksseitigen Röte entsprechen jetzt derjenigen auf der rechten Seite. Die Rhombusgestalt wird von beiden hyperämischen Gebieten bis zu dem völligen Verschwinden beibehalten.

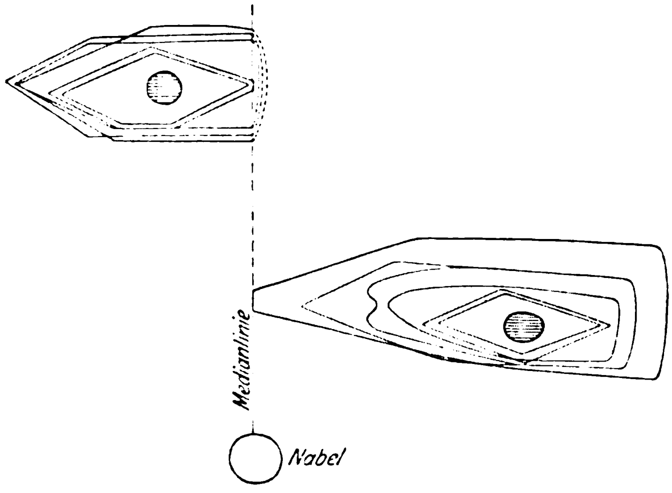


Abb. 1. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel in die Nähe der ventralen Medianlinie. Die verschiedenen Konturen entsprechen der Form zu verschiedenen Zeiten.

Dieses Versuchsprotokoll zeigt als Beispiel unter zahlreichen entsprechenden Beobachtungen den Einfluß der Medianlinie auf die Ausbreitung der sekundären, lokal bedingten Hyperämie: *Die Medianlinie scheint für die Ausbreitung derselben ein beherrschendes Hindernis zu sein.* Nur in einzelnen Versuchen, in denen die Quaddel in geringerer Entfernung von derselben appliziert worden war, überschritt die Röte die Mittellinie, während etwa der ersten 10 Minuten um ungefähr die Breite von $^1/_2$ cm, um weiterhin scharf von ihr begrenzt zu werden. Diese Erscheinung dürfte auf die Überlagerung der Hautsegmente in der Mittellinie zurückzuführen sein.

Aus unseren Beobachtungen geht ferner hervor, daß die Medianlinie als Hindernis für die Ausbreitung der Röte in ihrer Funktion nicht erschöpft ist. Immer wieder beobachteten wir — Abb. 1 läßt diese Verhältnisse ohne weiteres erkennen —, daß, wenn die Quaddel in größerer Entfernung von der Medianlinie appliziert worden war, das auftretende *hyperämische Feld nach der Seite der Medianlinie hin größer* ist als nach lateral. Aus solchen asymmetrischen Bildern dürfte man den Eindruck gewinnen, als ob die Röte zur Medianlinie



hinstrebe und als ob ihrer Ausbreitung nach dorthin geringere Widerstände im Wege ständen als nach den anderen Richtungen. Andererseits fanden wir, daß in späteren Stadien der Versuche, wenn die Größe des hyperämischen Feldes abzunehmen beginnt, die Verkleinerung sich an der von der Medianlinie begrenzten Seite am spätesten geltend macht. Die Hyperämie scheint also nicht nur zur Mittellinie *hinzustreben*, sondern auch gleichzeitig in ihr *verankert* zu sein; ähnliche Verhältnisse also, wie sie *Goldscheider* z. B. für die als „unvollständige" Grenzlinienbezirke bezeichneten hyperalgetischen Felder beschrieben hat.

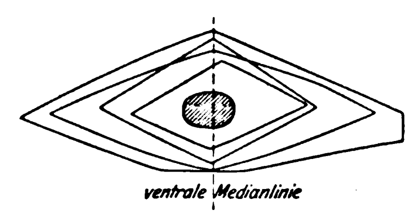


Abb. 2. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel *auf* die Medianlinie des Bauches.

In einer weiteren Versuchsreihe haben wir die Quaddel *in die Mittellinie selbst* appliziert und hier Formen der Röte beobachtet, wie sie beispielsweise in Abb. 2 dargestellt ist. Alle Versuche fielen gleichsinnig aus; stets wurden *symmetrische Formen* erhalten. Die Quaddel liegt in der Mitte des hyperämischen Feldes, welches sich nach beiden Seiten in gleicher Ausdehnung entweder in Form eines Rechtecks oder eines Rhombus erstreckt. Ob die eine oder die andere Form der Röte zustande kommt, dürfte von dem Verlauf der horizontal gerichteten Segmentgrenzen abhängig sein. Bei der im weiteren Verlauf eintretenden Einengung des Feldes bleibt die symmetrische Form erhalten.

Was hier über die auf der Vorderseite des Körpers verlaufende Medianlinie gesagt wurde, gilt in gleicher Weise für die Medianlinie des Rückens.

B. Einfluß der Voigtschen Grenzlinien.

Bei den Versuchen über den Einfluß der Medianlinie war uns aufgefallen, daß in manchen Fällen, wie z. B. auch Abb. 1 (rechte Abbildung) zeigt, die laterale Begrenzung des hyperämischen Feldes eine breite, parallel zur Körperaxe verlaufende, oft scharf ausgeprägte Linie darstellt. Weitere Beobachtungen schienen ebenfalls darauf hinzuweisen, daß an der vorderen Körperseite zu beiden Seiten der Mittellinie eine weitere Linie anzunehmen ist, welche einen deutlichen Einfluß auf die Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion ausübt. Diese Linie verläuft beim Erwachsenen nach unseren Versuchen in Nabelhöhe etwa 7 cm seitlich der Mittellinie, während sie nach oben hin mehr lateralwärts gerichtet ist. Es dürfte diese Linie in ihrem Verlauf wohl genau einer der von *Voigt*[1]) durch anatomische Untersuchung gefundenen, auf der Körperober-

[1]) *A. Voigt*, Beitrag zur Dermatoneurologie nebst der Beschreibung eines Systems neuentdeckter Linien an der Oberfläche des menschlichen Körpers. Denkschrift der math.-naturw. Kl. d. Kgl. Akad. d. Wiss. 22, Wien 1862.

fläche verlaufenden Linie entsprechen, von denen am Stamm je eine durch das Zusammenstoßen der vorderen, seitlichen und hinteren Äste der spinalen Hautnerven entsteht.

Den Einfluß dieser *Voigt*schen Grenzlinien zeigt Abb. 3. An 3 verschiedenen Tagen sind in der Nähe der vorderen Linie verschiedene Quaddeln, bald medial, bald lateral gesetzt worden. Die während der Versuche in Abständen von etwa 5 Minuten durchgepausten Röten sind auf ein Blatt übertragen. In ähnlicher Weise, wie wir dies für die Medianlinie beschrieben haben, liegt auch hier die Quaddel exzentrisch. In allen Fällen breitet sich die Hyperämie in der einen Richtung mehr aus, während ihre Ausbreitung durch die *Voigt*sche Grenzlinie gehemmt zu werden scheint. Andere Versuche aber zeigten, daß dieser hemmende Einfluß nicht von gleicher Stärke zu sein scheint, wie derjenige der Medianlinie. Wir schließen dies aus der Beobachtung, daß die *Voigt*sche Grenzlinie von der Röte überschritten wird, wenn die Quaddel in einer Entfernung an dieselbe herangesetzt wurde, bei welcher in entsprechenden Versuchen die Medianlinie das Übergreifen der Hyperämie zu verhindern vermochte.

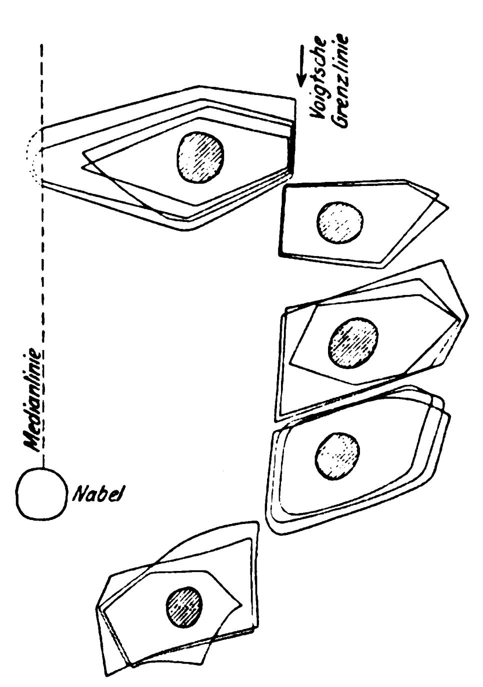


Abb. 3. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation verschiedener Quaddeln in die Nähe einer sog. *Voigt*schen Grenzlinie.

Es dürften also auch die *Voigt*schen Grenzlinien für die Ausbreitung der lokal bedingten Hyperämie ein Hindernis darstellen, welches jedoch leichter überschritten zu werden scheint als die Mittellinie des Körpers. Auch scheint, wenn wir den folgenden Untersuchungen hier vorgreifen, diese innerhalb eines Segmentes gelegene Grenzlinie von geringerem Einfluß zu sein, als die äußeren Grenzen eines Segmentes selbst.

Interessant erscheint, daß für eine andere Reaktion der Haut die Begrenzung nicht nur durch die Medianlinie des Körpers, sondern auch durch die *Voigt*sche Grenzlinie angegeben worden ist. *Makenzie*[1]) behauptet dies für den pilomotorischen Reflex, die Gänsehaut. Nach *Koenigsfeld* und *Zierl*[2]) soll es sich hierbei um einen echten Rückenmarksreflex handeln. Nachdem jedoch die Gänsehautbildung auch an überlebenden Hautstücken von *Sobotka*[3]), welcher im übrigen die *Makenzie*-

[1]) *J. Makenzie*, The pilomotor or goose skin reflex. Brain **14**, 515. 1893.
[2]) *Königsfeld* und *Zierl*, Klinische Untersuchungen über das Auftreten der Cutis anserina. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **106**, 442. 1912.
[3]) l. c.

schen Angaben bestätigte, festgestellt worden ist, dürfte die Auffassung der beiden Autoren in Frage gestellt worden sein. Zum mindesten wird man anzunehmen haben, daß für das Zustandekommen der pilomotorischen Reaktion der Haut neben einem Rückenmarksreflex auch ein intracutaner Vorgang eine Rolle spielen muß.

C. Beziehungen zu den Segmentgrenzen am Stamm.

Unsere Untersuchungen über die Beeinflussung der lokalen Gefäßreaktion durch die Grenzen eines spinalen Hautsegmentes haben wir zunächst am Thorax und besonders am Bauch angestellt. Wir haben zunächst den Einfluß der Segmentgrenzen in solchen Bezirken untersucht, in denen der Verlauf derselben z. B. in *Head*schen Zonen mittels genauer Sensibilitätsprüfung festgelegt werden konnte.

Es wurde z. B. bei einer 27 jährigen Pat., welche an akuter Cholecystitis litt und bei welcher sich eine deutlich abgrenzbare hyperalgetische Zone im Bereich des 9. Dorsalsegmentes fand, um 9^h 36′ dicht oberhalb dieser Zone eine Caseosanquaddel appliziert; in gleicher Weise eine zweite zur Kontrolle an genau der entsprechenden Stelle der gesunden linken Seite. Die auftretende quergestellte sekundäre Röte ist auf der kranken Seite weniger intensiv und weniger ausgedehnt (etwa 3,5 : 5 cm auf der rechten, 3,75 : 8 cm auf der linken Seite). Um 9^h 40′ überschreitet die sekundäre Röte auf der rechten Seite die obere Grenze der *Head*schen ein wenig mit unscharfer Begrenzung; die untere Grenze der Kontrollquaddel befindet sich in gleicher Höhe. 9^h 44′ hat sich die untere Grenze der Röte auf der kranken Seite etwas zurückgezogen, zeigt schärferen Rand und fällt nunmehr mit der oberen Grenze der *Head*schen Zone zusammen (Abb. 4). Die obere Grenze des hyperämischen Feldes, welche nicht so scharf begrenzt ist, hat sich nach oben hin noch weiter ausgedehnt, so daß die Quaddel nunmehr exzentrisch in der sie umgebenden Röte gelegen ist. Die untere Grenze der Röte liegt der Quaddel näher als die obere. Genau die gleiche Veränderung hat sich an der intensiveren und ausgedehnteren Röte der Kontrollquaddel abgespielt: Auch hier ist der untere Rand besonders scharf ausgeprägt, er befindet sich in gleicher Höhe wie der Unterrand der Röte auf der rechten Seite, also in Höhe des oberen Randes der *Head*schen Zone. Auch hier liegt die Quaddel stark exzentrisch.

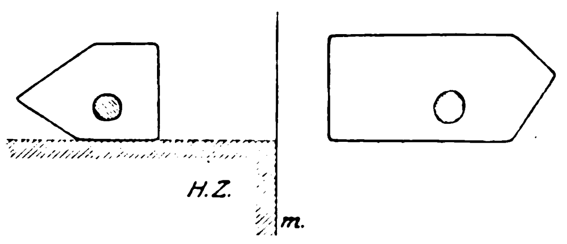


Abb. 4. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation einer Quaddel dicht oberhalb einer *Head*schen Zone sowie an der korrespondierenden Stelle der anderen Bauchseite. *H. Z.* = *Head*sche Zone. *m* = Medianlinie des Bauches.

In diesen Beispielen waren zunächst die Grenzen des Hautsegmentes durch die Sensibilitätsprüfung festgelegt worden. Die lokale Gefäßreaktion in der Umgebung einer Quaddel, welche in der Nähe der Segmentgrenze in bezüglich der Sensibilität normalem Hautgebiet appliziert wurde, überschreitet dieselbe anfänglich ein wenig und mit unscharfer Begrenzung. Im weiteren Verlauf aber bildet sich eine scharfe, linienförmige Abgrenzung der Röte aus. Diese fällt nunmehr mit der Grenze



des Hautsegmentes zusammen. Da nach der entgegengesetzten Seite die Hyperämie sich weiter ausbreitet und so eine *exzentrische* Lage der Quaddel zustande kommt, scheint der Schluß gerechtfertigt zu sein, daß die *Segmentgrenze der Ausbreitung der Röte einen gewissen Widerstand entgegensetzt*. In zahlreichen analogen Versuchen haben wir immer wieder diese Erscheinung in gleicher Weise beobachten können, auch, wenn die Quaddel innerhalb der *Head*schen Zone appliziert worden war: daß nämlich *die Grenze eines spinalen Hautsegmentes nicht überschritten zu werden pflegt*, wenn nur die Quaddel nicht allzudicht an dieselbe herangesetzt wird und eine Reizung des anstoßenden Hautsegmentes, wie sie entsprechend der Überlagerung der spinalen Hautterritorien anzunehmen wäre, nicht zustande kommt.

D. Verlauf der Reaktion im Bereich von Headschen Zonen und eines Herpes zoster.

Wir haben auch auf Unterschiede in der *Intensität* und dem *zeitlichen Verlauf der Hyperämie im Gebiet Headscher Zonen* geachtet. Die Autoren, die bisher über ähnliche Beobachtungen berichteten, haben meist eine lebhaftere Reaktion feststellen können (*Eulenburg, Bittorf, L. R. Müller, Zack*). Unsere Ergebnisse stimmen mit den Angaben dieser Autoren nicht überein.

So haben wir z. B. bei einer Pat., welche an Cholecystitis erkrankt war und eine ausgesprochene entsprechende *Head*sche Zone aufwies, 2 Quaddeln appliziert. Die eine in der Mitte der hyperalgetischen Zone, eine zweite an der entsprechenden Stelle der linken Bauchseite. Das Ergebnis dieses, an anderen Patienten unter gleichen Bedingungen wiederholten Versuches läßt sich dahin zusammenfassen, daß *die lokale Gefäßreaktion im hyperalgetischen Gebiet weniger intensiv, weniger ausgedehnt und von kürzerer Dauer* als die Röte in der Umgebung der Kontrollquaddel ist.

Ganz zu dem gleichen Ergebnis führten unsere Versuche bei Kranken mit *Herpes zoster*; bei einem 64jährigen Pat., welcher einen Herpes zoster im Gebiet des 10. und 11. Dorsalsegmentes der rechten Körperhälfte aufwies, wurde z. B. um $9^h 04'$ eine Quaddel im Gebiet des Herpes in Nabelhöhe, etwa 15 cm rechts von der Medianlinie und eine zweite an korrespondierender Stelle der gesunden Körperseite appliziert. 5 Minuten später ist die lokale vasomotorische Reaktion ausgeprägt vorhanden. Sie zeigt beiderseits die für den Stamm charakteristische quergestellte Bandform. Ihre Ausdehnung beträgt beiderseits etwa 2,5 : 4 cm. Die Röte auf der kranken Seite ist weniger intensiv als die in der Umgebung der Kontrollquaddel, $9^h 23'$ auch weniger breit: 2 : 4 cm gegenüber 3 : 4 cm. $9^h 50'$ ist die Hyperämie auf der kranken Seite fast völlig verschwunden, auf der gesunden Seite dagegen ist sie noch deutlich erkennbar.

Im Gebiet einer *Head*schen Zone wie im Bereich eines Hautsegmentes, welches von einem Herpes zoster befallen ist, verläuft also die lokale Gefäßreaktion *weniger ausgedehnt* und *kürzer dauernd* als auf der gesunden Seite, ein Ergebnis, welches den Beobachtungen von *Hecht*[1]) entspricht.

[1]) l. c.



Es liegt nahe anzunehmen, daß durch die Irritation des spinalen Segmentes, an welcher auch die segmentären Zentren für die Gefäßinnervation beteiligt sein dürften, die mit den vorderen Wurzeln austretenden Vasokonstriktoren ebenfalls vermehrte Impulse peripherwärts leiten, so daß ein *erhöhter Tonus der kleinen Gefäße* im Gebiet einer *Head*schen Zone resultiert, ein *veränderter Gleichgewichtszustand*, welcher nur durch *stärkere* oder *längerdauernde* Reize gestört werden kann. Vergleichende plethysmographische Untersuchungen an den oberen Extremitäten von Kranken mit Angina pectoris und Schmerzen im linken Arme könnten vielleicht geeignet sein, die veränderte vasomotorische Erregbarkeit im Gebiet hyperalgetischer Zonen mit besonderer Eindeutigkeit darzutun. Beobachtungen von *H. Curschmann*[1]) weisen darauf hin, daß wir vermehrte Neigung zu spastischen Gefäßzuständen zu erwarten haben werden.

Unter Berücksichtigung der vasomotorischen Eigentümlichkeiten sind unsere Kenntnisse über die im Bereich *Head*scher Zonen nachweisbaren Störungen nunmehr vielleicht hinreichend, um sich neben anderen Befunden auch auf diese stützen zu können, wenn man es unternehmen wollte, der Anschauung von der tonisierenden Funktion des Sympathicus auf die spinalen Zentren Geltung zu verschaffen. Die Auffassung von dem *N. Sympathicus als einem Tonusregulator der spinalen Zentren* erscheint reizvoll, wofern man sich nur mit dem Gedanken vertraut macht, daß *für den Sympathicus auch das cerebrospinale Nervensystem Peripherie* ist.

Daß außerdem eine *gesteigerte vasomotorische Erregbarkeit* mit Neigung zu Erweiterung der kleinen Gefäße im Gebiet *Head*scher Zonen vorkommen *kann*, soll keineswegs bestritten werden. Wir haben z. B. einen Kranken mit Aorteninsuffizienz beobachtet, welcher neben heftigen Schmerzen im linken Arm häufig über starkes *Hitzegefühl* auf dem linken Scheitel klagte. Durch Auflegen der Hand konnte man sich leicht von der Richtigkeit seiner Angabe überzeugen. Ohne Zweifel wird dieses Symptom auf *lokal-vermehrte Durchblutung* der Haut zurückzuführen sein. Ob allerdings während dieses Hitzegefühls Rötung dieser Partien bestand, ließ sich nicht feststellen, da es sich um die behaarte Kopfhaut gehandelt hat. Unter Anwendung der Caseosanquaddel haben wir jedoch trotz zahlreicher Versuche niemals eine lebhaftere lokale Gefäßreaktion beobachtet.

6. Beobachtungen am Unterarm.

Abgesehen von den Ergebnissen an den Grenzen *Head*scher Zonen dürften es hauptsächlich unsere Beobachtungen am *Unterarm* gewesen sein, welche in besonders eindeutiger Weise die Beziehungen der lokalen Gefäßreaktion zu den spinalen Territorien der Haut erkennen lassen. Freilich haben wir wie bei den bisher beschriebenen Versuchen so auch am Unterarm niemals die Hyperämie das ganze spinale Hautsegment befallen sehen, ein Ergebnis, welches nach einer

[1]) *H. Curschmann*, Über Angina pectoris vasomotoria. Deutsche Ztschr. f. Nervenheilkunde **38**, 211. 1910.



Beobachtung *Moros*[1]) wohl im Bereich der Möglichkeiten liegen dürfte. In allen unseren Versuchen vielmehr beschränkte sich die lokale Gefäßreaktion auf *Teilbezirke der spinalen Felder*. Anfänglich schien es uns sehr schwer zu sein, die mannigfachen dabei auftretenden Bilder von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu betrachten und eine Gesetzmäßigkeit zu erkennen. Erst nachdem wir die von *Goldscheider* mittels der Sensibilitätsprüfung festgelegten Linien berücksichtigt haben, meinen wir ein Verständnis auch für die Vielgestaltigkeit der beobachteten Hyperämie gewonnen zu haben.

In fast allen Fällen ist am Unterarm der hyperämische Bezirk, welcher sich in der Umgebung der Quaddel entwickelt, längsgestellt, d. h. seine Längsachse läuft der Längsachse des Gliedes parallel. Wir bemerkten, daß im wesentlichen zwei verschiedene Formen der Röten aufzutreten pflegen: in manchen Fällen hat dieselbe von vornherein *Rhombusform* — oder eine dieser ähnliche Form — mit zwei nach distal und proximal auslaufenden spitzen Fortsätzen; in anderen Fällen ähnelte die Röte mehr der Form eines *Rechtecks*. Wir konnten weiter feststellen, daß die *Rhombusform* überwiegt, wenn die Quaddel mehr in die *Mitte der Beugeseite* oder *Streckseite* gesetzt wurde, während die *rechteckige Form* vorwiegend bei den in den *seitlichen Partien des Unterarms* applizierten Quaddeln zu entstehen schien. Es galt nun die Bedingungen für das Auftreten dieser einzelnen Formen aufzuklären.

Wir wiederholten oftmals folgenden Versuch mit gleichem Erfolg: Bei einem Pat., bei welchem wir nach Applikation der Quaddel etwa in der Mittellinie auf der Beugeseite des Unterarms eine deutliche Rhombusgestalt der Röte erhalten hatten, wurden die beiden nach proximal und distal verlaufenden spitzen Enden des Rhombus miteinander verbunden und die erhaltene Linie mit dem Dermatographen auf der Haut markiert. Auf der Verlängerung dieser Linie haben wir dann an den folgenden Tagen wiederholt eine Caseosanquaddel appliziert. Die Form der auftretenden Hyperämie war in allen Fällen die gleiche. Stets resultierte eine rhombusförmige Röte, deren Ausdehnung zu beiden Seiten der markierten Linie symmetrisch war. Als Beispiel bringen wir Abb. 5. An 2 verschiedenen Tagen wurde in der angegebenen Weise je eine Quaddel in der Mitte der Volarseite des Unterarms gesetzt. Zu verschiedenen Zeiten wurden die Grenzen der Hyperämie auf Pauspapier eingezeichnet, die einzelnen Pausen wurden dann auf *ein* Blatt übertragen. Die symmetrische Rhombusform ist ohne weiteres aus der Abbildung zu erkennen. Dieselbe Form wird auch beibehalten, wenn im weiteren Verlauf der Beobachtung die Größe des hyperämischen Gebietes allmählich abnimmt.

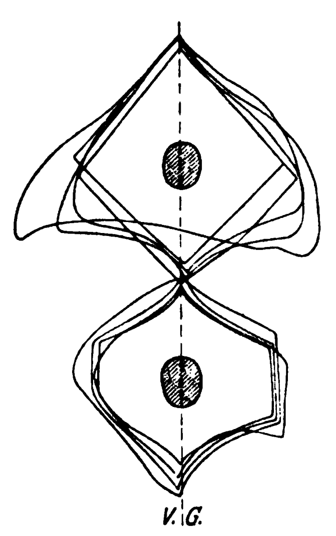


Abb. 5. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel *auf die segmentale Grenzlinie* des Unterarms. *V. G.* = volare segmentale Grenzlinie.

[1]) *E. Moro*, Klinische Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 39, S. 2025.

In zahlreichen Untersuchungen fanden wir immer wieder eine auf der Mitte der Volar- bzw. Dorsalseite des Unterarmes verlaufende Linie, welche sich dadurch auszeichnet, daß nach Applikation einer Caseosanquaddel auf dieselbe die auftretende lokale Gefäßreaktion die Form eines *symmetrischen Rhombus* annimmt. Nun finden sich am Unterarm bekanntlich zwei spinale Hautsegmente, von welchen das eine die radiale, das andere die ulnare Hälfte umspannt. Die beiden Segmente berühren sich in einer Linie, welche etwa in der Mitte der Beuge- bzw. Streckseite des Unterarms entlangzieht und als segmentale Grenzlinie zu bezeichnen ist. *Goldscheider* fand, daß bei Befestigung einer Hautklemme auf einer solchen segmentalen Grenzlinie symmetrische hyperalgetische Felder entstehen, wie besonders die bei schwachem Klemmendruck zu beobachtenden „unvollständigen Grenzlinienbezirke" erkennen lassen. Unsere Beobachtungen scheinen die Annahme zu rechtfertigen, daß es sich bei der oben beschriebenen und durch Verbindung der proximalen und distalen Rhombusfortsätze etwa in der Mitte der Beuge- bzw. Streckseite des Unterarms erhaltenen Linie ebenfalls um die *segmentale Grenzlinie* handelt. Wir glauben daher aus unseren Feststellungen die Schlußfolgerung ziehen zu dürfen, daß die in der Umgebung einer auf der segmentalen Grenzlinie applizierten Quaddel auftretende lokale Gefäßreaktion symmetrische Bezirke in beiden Segmenten ergreift, so daß eine Form der Hyperämie entsteht, welche derjenigen eines Rhombus entspricht, dessen längere Achse mit der Grenzlinie der spinalen Hautsegmente zusammenfällt.

Die Form der Hyperämie, welche aufzutreten pflegt, wenn die Quaddel in den *seitlichen Partien* neben der markierten Linie appliziert wurde, ist, wie erwähnt, eine andere: wird nämlich die Quaddel *dicht neben die segmentale Grenzlinie* gesetzt, so entstehen *asymmetrische hyperämische Felder*. Die reaktive Röte breitet sich in solchen Fällen nicht nach allen Seiten hin gleichmäßig aus. Nach medialwärts pflegt sie nur bis an die segmentale Grenzlinie heranzureichen, während sie nach der radialen bzw. ulnaren Seite größere Ausdehnung zeigt. In solchen Fällen resultiert dann eine *exzentrische Lage der Quaddel* und man gewinnt auch hier den Eindruck, als ob die *segmentale Grenzlinie für die Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion ein Hindernis darstelle*, ebenso wie wir dies bereits oben für die Grenzen der spinalen Hautsegmente am Stamm angenommen haben. Wurde die Quaddel sehr nahe an die Grenzlinie herangesetzt, so beobachteten wir eine *bogenförmige Überschreitung* derselben, ein Verhalten, welches in der peripheren *Überlagerung* der spinalen Hautzonen seine Erklärung finden dürfte.

Die Form solcher hyperämischer Bezirke ist aus Abb. 6 ersichtlich, welche zunächst wiederum die rhombusförmige Röte der Grenzlinienquaddeln zur Darstellung bringt. (Quaddel 1 und 2.) Die Gestalt der

Hyperämie in der Umgebung von Quaddel 3 und 4 dagegen nähert sich derjenigen eines Rechteckes, doch verläuft die proximale und distale Begrenzung derselben nicht horizontal, sondern in einer Linie, welche *von den seitlichen Partien her proximalwärts der segmentalen Grenzlinie zustrebt.* So oft wir auch diese Versuchsreihe wiederholten, immer erhielten wir das gleiche Resultat und diese Regelmäßigkeit des Befundes darf wohl als ein Beweis dafür gelten, daß es sich um ein die Fehlergrenzen der Beobachtung weit überschreitendes Phänomen handelt.

Die Ausdehnung der Röte von der Quaddel aus nach proximal und distal ist dabei nicht immer gleichgroß. In manchen Fällen erstreckte sich dieselbe mehr nach distal, in anderen mehr nach proximal, so daß wir in dieser Beziehung eine Gesetzmäßigkeit aus unseren Versuchen nicht abzuleiten vermögen.

Nimmt im weiteren Verlauf des Versuches die Größe des hyperämischen Feldes wieder ab, so beginnt in den zur Rede stehenden Fällen die Verkleinerung zuerst an der der segmentalen Grenzlinie abgelegenen Seite. Häufig, wenn nach den übrigen Richtungen die Quaddel nur noch von einer schmalen geröteten Zone umgeben ist, reicht die Hyperämie andererseits noch bis an die segmentale Grenzlinie heran. *Die lokale Gefäßreaktion scheint also gewissermaßen an der segmentalen Grenzlinie zu haften.*

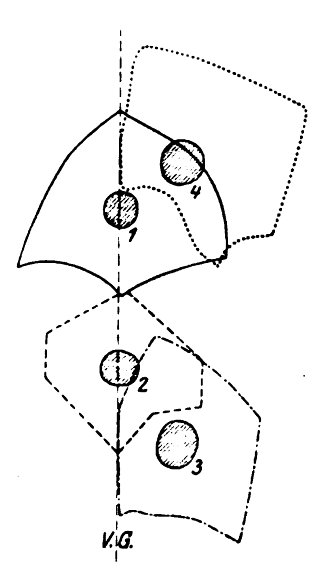


Abb. 6. 1 u. 2: Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel *auf* die segmentale Grenzlinie des Unterarmes. 3 u. 4: Quaddel neben die segmentale Grenzlinie. *V. G.* = volare segmentale Grenzlinie.

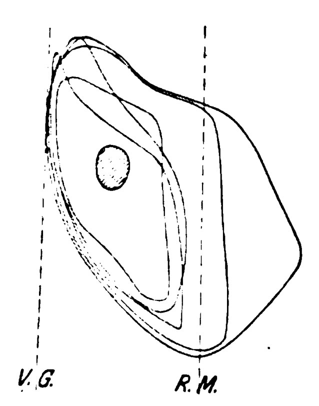


Abb. 7. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel *neben die segmentale Grenzlinie* des Unterarms. *V. G.* = volare segmentale Grenzlinie. *R. M.* = radiale Mittellinie.

Diese Schlußfolgerung wird durch Abb. 7 belegt, in welcher die größte während eines Versuchs beobachtete Ausdehnung der lokalen Gefäßreaktion eingezeichnet ist. Die kleineren Formen entsprechen späteren Stadien des gleichen Versuches. Man erkennt, daß die Verkleinerung von der radialen Seite her beginnt und hier lange Zeit fortschreitet, während die mediale Begrenzung sich nur unwesentlich ändert.



Entfernen wir uns bei Applikation der Quaddel *in größerem Maße* von der segmentalen Grenzlinie, so erhalten wir hyperämische Felder, welche die Form eines *Rechtecks* aufweisen, dessen längere Seiten der Längsachse des Unterarms parallel verlaufen und welches oft *horizontale Begrenzung* nach proximal und distal zeigt. Nach beiden Seiten dehnt sich die Röte gleichmäßig aus, während nach proximal und distal in dem einen Versuch wiederum die eine, in anderen Versuchen die andere Richtung überwiegt.

In jedem Segment nimmt *Goldscheider* ferner eine sog. *segmentale Mittellinie* an, welche den beiden segmentalen Grenzlinien parallel läuft und das Segment in zwei symmetrische Hälften teilt. Diese segmentalen Mittellinien werden für die beiden Unterarmbezirke ungefähr mit den beiden Rändern des Unterarms, dem radialen und ulnaren Rande zusammenfallen. Applizierte *Goldscheider* auf eine solche Mittellinie eine Hautklemme, so erhielt er *symmetrische hyperalgetische Felder* von bestimmter Form (vgl. Ztschr. f. klin. Med. 184, S. 341, Abb. 7). Auch wir haben an der radialen und ulnaren Kante des Unterarms, also in der Gegend der segmentalen Mittellinie Caseosanquaddeln angesetzt. Eine *einheitliche Form der auftretenden Hyperämie hat sich uns dabei nicht ergeben.* Mehrfach sahen wir Formen, wie sie Abb. 8 als Beispiel zeigt: langgestreckte, im ganzen rechteckige Formen, deren obere Begrenzung in einer Reihe von Versuchen in einer proximal leicht konkaven Linie verläuft. In der Mehrzahl dieser Versuche erstreckte sich die Hyperämie hauptsächlich in distaler Richtung; nach der Volar- und Dorsalseite des Unterarms fand in der Regel eine annähernd gleichmäßige Ausbreitung der Röte statt. Neben dieser beschriebenen Form haben wir aber auch andere beobachtet, unregelmäßig gestaltete; manche auch, die weitgehend mit der Form der hyperalgetischen Mittellinienbezirke *Goldscheiders* übereinstimmen. Es ist uns nicht gelungen, für die Form der lokalen Gefäßreaktion, welche in der Umgebung von Quaddeln auftritt, die auf der segmentalen Mittellinie appliziert worden waren, in gleicher Weise eine Regelmäßigkeit bzw. Gesetzmäßigkeit aufzufinden, wie wir dies für die übrigen Segmentbezirke aus der weitgehenden Übereinstimmung unserer Befunde annehmen zu dürfen glauben.

Wenn wir schließlich die beschriebenen Formen der lokalen Gefäßreaktion, wie wir sie am Unterarm beobachtet haben, gemeinsam betrachten und die einzelnen für die verschiedenen Regionen innerhalb eines spinalen Segmentes als charakteristisch erkannten Formen gleichsam aneinanderreihen, so erhalten wir Figuren, wie sie in dem nebenstehenden *Schema* (Abb. 9) entworfen sind: Von der segmentalen Grenzlinie gehen nach beiden Seiten proximalwärts konkave Linien ab, deren Verlauf zunächst ziemlich spitzwinklig an der segmentalen Grenzlinie distalwärts strebend beginnt und mit weiterer Entfernung von derselben sich immer mehr einer horizontalen Linie nähert. Wenn wir einen derartigen



Verlauf zweier benachbarter Linien annehmen, so berechtigt uns hierzu die Beobachtung, daß in der Nähe der segmentalen Grenzlinie die proximale und distale Begrenzung der hyperämischen Felder von seitlich distal her proximalwärts der segmentalen Grenzlinie zuzustreben pflegt (vgl. Abb. 6 u. 7), während in größerer Entfernung die Form eines Rechteckes für die lokale Gefäßreaktion typisch zu sein scheint. Tragen wir dann weiter in dem Schema die Rhombusform der Hyperämie in der Umgebung von Grenzlinienquaddeln ein (vgl. Abb. 5), so resultieren die gestrichelten proximalwärts sich von der segmentalen Grenzlinie entfernenden Linien. *Goldscheider* hat auf Grund seiner Untersuchungen über die Ausbreitung der Hyperalgesie ebenfalls ein Schema von der Struktur

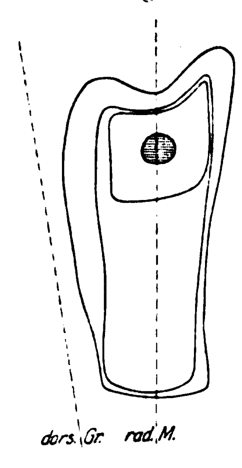


Abb. 8. Form der lokalen Gefäßreaktion nach Applikation der Quaddel *auf die radiale Mittellinie* des Unterarms. *dors. Gr.* = dorsale Grenzlinie.

Abb. 9. Schematische Darstellung der in den verschiedenen Regionen eines spinalen Hautbezirkes zu beachtenden Formen der lokalen Gefäßreaktion. *S. G.* = segmentale Grenzlinie.

der segmentalen Hautbezirke entworfen, welchem das hier gegebene im Wesentlichen nahekommt. Unsere Beobachtungen ermöglichen es freilich nicht, dasselbe so zu vervollkommnen, wie es *Goldscheider* imstande gewesen ist. Mehr als wir in unserem Schema zum Ausdruck gebracht haben, dürfte auf Grund unserer Ergebnisse nicht dargestellt werden können. Haben wir doch auch unsere Aufgabe nicht darin gesehen, einen Beitrag zu liefern zu der Struktur der spinalen Bezirke der Haut, sondern wir beabsichtigten nicht mehr als in dem Titel der Arbeit angegeben ist. Die Ergebnisse *Goldscheiders* haben uns dabei wesentlich geholfen.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Beobachtung der Form der lokalen Gefäßreaktion in der hier angegebenen Weise uns ein Mittel in die Hand zu geben scheint, den Verlauf der segmentalen Grenzlinien sichtbar zu machen.

Neben den bereits mitgeteilten Ergebnissen dürften die vorliegenden Untersuchungen einen Beitrag zu der Frage nach der *Selbstständigkeit peripherer Gefäßprovinzen* liefern. Bisher haben wir nur darauf hingewiesen, daß z. B. die Grenzen der spinalen Hautsegmente die Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion zu hemmen vermögen. Aus dieser Feststellung geht jedoch andererseits ohne weiteres hervor, daß *die kleinen Gefäße innerhalb eines segmentären Hautbezirkes eine gewisse funktionelle Einheit bilden.*



Auf unsere Beobachtung, daß im Gebiete der *Infiltrationsanästhesie* die *physiologische Form der auftretenden Hyperämie verloren* geht, sei noch einmal hingewiesen (vgl. S. 355). Denn wenn für das Zustandekommen der lokalen Gefäßreaktion unter physiologischen Verhältnissen nervöse Einflüsse eine Rolle spielen, die z. B. nach *Breslauer*[1]) durch Reizung sensibler Nervenendigungen der Haut bedingt sind — *F. Marchand*[2]) spricht von „*intracutanem vasomotorischem Reflex*", neben welchem er allerdings wie *Ebbecke* auch die Möglichkeit einer Erweiterung der Kapillargefäße durch Stoffwechselprodukte der Gewebe und andere chemische Substanzen zugibt —, so scheint die Annahme nahezuliegen, daß *diese intrakutanen nervösen Aparate für die „Form" der lokalen Gefäßreaktion*, wie sie an normaler Haut beobachtet wird, *verantwortlich* zu machen sind. Im Gebiete der *Infiltrationsanästhesie*, in welchem alle nervösen Beziehungen ausgeschaltet sind, beobachteten wir eine *rundliche* Form der sekundären Röte. Man wird annehmen dürfen, daß hier die Gefäßerweiterung ausschließlich durch *direkte Einwirkung* der injizierten Substanz oder ihrer Abbauprodukte, die sich nach allen Seiten gleichmäßig im Gewebe ausbreiten, auf die kontraktilen Elemente der Kapillaren zustande kommt. Im Gebiet einer *Leitungsanästhesie* bleiben die intrakutanen Nervenbahnen unberührt, die Form der lokalen Gefäßreaktion zeigt *keine Abweichung von dem normalen Verhalten*.

Zusammenfassung.

Es wurde die Form und die Ausbreitung der nicht reflektorisch bedingten, vielmehr durch Vermittlung eines intracutanen nervösen Vorganges sowie durch direkte Reizung der Capillaren entstehenden lokalen Gefäßreaktion in der Umgebung intracutan applizierter Caseosanquaddeln untersucht. Ferner wurden die Beziehungen der lokalen Gefäßreaktion zu den spinalen Hautterritorien studiert. Dabei ergaben sich folgende Einzelheiten:

1. Beobachtungen anderer Autoren bestätigend wurde festgestellt, daß das auftretende hyperämische Feld am Rumpf etwa den Rippen, an den Extremitäten der Längsachse derselben parallel läuft.

2. Die *Spaltrichtung der Haut* scheint nur in solchen Hautsegmenten von deutlichem Einfluß auf Form und Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion zu sein, wo diese ein größeres Gebiet umfassen. Im Bereich kleiner spinaler Hautsegmente kommt die Spaltrichtung nicht zur Geltung.

[1]) *F. Breslauer*, Die Pathogenese der tropischen Gewebsschäden nach Nervenverletzung. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie **150**, 50. 1919.

[2]) *F. Marchand*, Über den Entzündungsbegriff. Virchows Arch. **234**, 245. 1921.



3. Die ventrale und die dorsale *Mittellinie des Körpers* stellen für die Ausbreitung der lokalen Gefäßreaktion ein beherrschendes Hindernis dar.

4. Auch die sog. *Voigt*schen Grenzlinien vermögen die Ausbreitung der Röte zu hemmen.

5. Die *segmentalen Grenzlinien* (Unterarm) sowie die ihnen entsprechenden Grenzen *Head*scher Zonen (Rumpf) werden von der lokalen Gefäßreaktion im allgemeinen nicht überschritten.

6. Am Unterarm ist die Form der lokalen Gefäßreaktion bei Applikation der Quaddel *auf die segmentale Grenzlinie* die eines *symmetrischen Rhombus*, während in den *seitlichen Partien asymmetrische Formen* und solche, die sich der Gestalt eines Rechteckes nähern, aufzutreten pflegen.

7. Die erwähnten Grenzlinien (Medianlinie des Körpers, *Voigt*sche und segmentale Grenzlinien) werden nur dann von der lokalen Gefäßreaktion überschritten, wenn die Quaddel sehr dicht an dieselbe herangesetzt wird und dementsprechend infolge der *peripheren Überlagerung der spinalen Hautzonen* der Reiz auch den anstoßenden Segmentbezirk trifft.

8. Im Bereich *Head*scher Zonen und eines Herpes zoster verläuft die lokale Gefäßreaktion weniger ausgedehnt, weniger intensiv und kürzer dauernd als an normalen Hautpartien.

9. Im Gebiet einer *Infiltrationsanästhesie* fehlt die primäre, fleckige Röte, die *physiologische Form* der sekundären Röte, *der lokalen Gefäßreaktion*, geht verloren; vielmehr hat die auftretende Hyperämie eine *rundliche* Gestalt. — Im Gebiet einer *Leitungsanästhesie* zeigt die Form der lokalen Gefäßreaktion *keine Abweichung von dem normalen Verhalten*.



(Aus der Medizinischen Poliklinik zu Leipzig [Direktor: Prof. *Fr. Rolly*].)

Über die Beeinflussung des Blutbildes durch Reizkörper.

Von

Dr. **J. Weicksel,**
Privatdozent.

(Eingegangen am 29. Oktober 1922.)

Die parenterale Anwendung von Eiweißkörpern nahm ihren Ausgangspunkt von der spezifischen Vaccinebehandlung der Infektionskrankheiten. *Rudolf Schmidt* war dann der erste, welcher die intraglutealen Milcheinspritzungen als unspezifische therapeutische Maßnahmen propagierte. Die Einspritzung von Eiweißsubstanzen, ihre Anregung und Bildung von Abbauprodukten im Organismus war seit langem bekannt. Aber seit den Versuchen *Schmidts*, gewöhnliche Kuhmilch zur Behandlung zu verwenden, begann sich diese Behandlungsweise unter den Ärzten allgemeiner und zielbewußter auszubreiten. Die verschiedenen in den Handel eingeführten Eiweißkörper lassen nun im allgemeinen eine grundsätzliche Gleichartigkeit erkennen. Sie lassen sich auch untereinander ersetzen und sind in ihrer Wirkung annähernd gleich. Ich nenne nur Aolan, Caseosan, Ag-Caseosan, Ophthalmosan usw.

Es gibt aber auch eiweißfreie Körper, z. B. Collargol, Elektrocollargol, Elektroferrol usw., welche parenteral eingeführt auch wieder ähnliche Wirkungen im Organismus hervorrufen, als die echten Eiweißkörper. Aus den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen wissen wir auch, daß eine fortlaufende Reihe von Stoffen, wie bakterielle Stoffe (Bakteriolysine), Kolloide, Krystalloide u. a. bei parenteraler Einverleibung im Organismus eine Tätigkeit entfalten, welche sich alle im Endresultat annähernd gleichen, aber in der Intensität der Wirkung doch mehr oder weniger divergieren. Physikalisch-chemische Vorgänge spielen dabei eine sehr wichtige Rolle.

Die einzelnen Zellen befinden sich durch die kolloiden Zustandsänderungen im Serum in einem vollkommen veränderten physikalischen Milieu mit ständiger Änderung des physikalischen Gleichgewichts. Diese Gleichgewichtsstörung spielt wahrscheinlich bei der ganzen Wirkung der Reizkörper, ob günstig oder ungünstig, die Hauptrolle. Von

Allgemeinsymptomen nach Reizkörperinjektionen kennen wir schon seit langem die Beeinflussung der Temperatur, zeitweise Schüttelfröste und Temperaturanstiege bis über 40°. Wir kennen die Beeinflussung des Pulses, die Pulssteigerung, die der Drüsentätigkeit und die des Herzens. Es sind dies aber doch mehr oder weniger subjektive Symptome, wenigstens die letzteren, während von objektiven Symptomen in erster Linie die Veränderung des Blutbildes nach den Proteinkörperinjektionen ins Auge fallen. Morphologisch wird von allen Autoren nach der Injektion ein Anstieg der Leukocyten konstatiert. Gleichzeitig wird auch nach den neuesten Beobachtungen zugleich eine Vermehrung der Blutplättchen beschrieben. Und gerade die Reaktionen des Blutbildes sind ein ziemlich objektives Symptom des aufgenommenen Reizes.

Wo wir jetzt wissen, daß die ganze Reiztherapie abhängig ist von der Reaktionsfähigkeit des Patienten, wo wir wissen, daß die verschiedenen Erkrankungen verschieden auf Reize reagieren, sollten wir immer mehr und mehr nach einem objektiven Maßstab für den Reiz suchen. Bei der Reizkörpertherapie wollen wir Herdreaktionen erzielen, wollen wir zunächst eine Zunahme der momentanen Entzündungsvorgänge erreichen. Andererseits darf aber die Entzündung wieder nicht so angefacht werden, daß sie eine Schädigung des Organismus herbeiführt, wie es sehr leicht bei der Behandlung der Lungenkrankheiten mittels Reizkörpertherapie möglich ist. Die Änderung der Gleichgewichtslage mit Neigung zur Hyperaktivität der Zellen soll durch eine Hyperämie der krankhaften Herde bedingt sein, indem dann ein stärkerer Zellzerfall stattfindet. Durch diesen gesteigerten Zellzerfall werden im Organismus wahrscheinlich wirksame Substanzen gebildet, welche einen verstärkten Eiweißabbau im Blute einleiten und wirksame Abbauprodukte liefern. Diese Abbauprodukte wirken vermutlich reizend auf die Knochenmarkstätigkeit und rufen so die Hyperleukocytose hervor. Es ist nun empirisch nachgewiesen, daß eine sensibilisierte Zelle oder ein sensibilisiertes Organ viel stärker auf Reize reagiert und viel schneller Abbauprodukte liefert als eine völlig gesunde Zelle. Da es auch weiter bekannt ist, daß jedes Gewebe auf die verschiedenen Reizkörper nicht gleich reagieren soll, so habe ich eine Reihe von systematischen Untersuchungen an Gesunden und Kranken vorgenommen und die einzelnen Patienten mit den verschiedensten Reizmitteln gespritzt und die jeweiligen Blutreaktionen genau verfolgt. Es wurde stets vor der Injektion, nach 1, nach 5 und nach 24 Stunden post injektionem das Blutbild ausgezählt. Im ganzen wurden 24 Patienten gespritzt. Die erste Versuchsreihe betraf Patienten, welche mit Ag-Caseosan intravenös gespritzt wurden. Fälle mit Muskelrheumatismus reagierten gar nicht auf die Einspritzung, als Nichtreaktion verstehe ich Schwankungen um 25–30%, also z. B. Differenzen von 6 auf 9000 Gesamt-

leukocyten. Fälle mit subakutem Gelenkrheumatismus wiesen schon deutlichere Reaktionen auf, z. B. stieg hier die Leukocytenzahl oft von 7 auf 11—12 000 innerhalb von 5 Stunden, und nach 24 Stunden war gewöhnlich wieder die alte Leukocytenzahl erreicht. Die stärksten Reaktionen zeigten dagegen die Fälle von Lungentuberkulose (ich wählte aber ausschließlich fibröse Tuberkulosen). Trotzdem fand ich hier oft Leukocytenanstiege von 7 auf 15 000, trotz vorsichtigster Applikation von $^1/_2$ bis höchstens 1 ccm Ag-Caseosan. Dieselben Patienten, welche vorher mit Ag-Caseosan gespritzt worden waren, wurden dann innerhalb der anaphylaxiegefahrlosen Zeit noch mit Elektrocollargol und auch mit Caseosan gespritzt und nun konnte ich die Beobachtung machen, daß die betreffenden Fälle auf Elektrocollargol weit schwächer reagierten als auf Agcaseosan, während das Caseosan wiederum noch stärkere Reaktionen auslöste als das Agcaseosan und hier waren die Lungenpatienten wieder die empfindlichsten, während die Rheumatiker je schwächere Reaktionen aufwiesen, je chronischer die Erkrankung war[1]).

Wir sehen aus diesen vorliegenden Versuchen, daß die Reize bei den verschiedenen Individuen doch recht verschieden aufgenommen werden. Die Reaktion ist eben abhängig von dem Reizstoff, aber vor allem abhängig von dem Zustand der einzelnen Körperzellen. Schon früher konnte ich beobachten, daß Patienten mit akuter Lungentuberkulose bei Anwendung des gleichen Reizstoffes viel stärker reagierten als Patienten, welche an einer chronischen Krankheit, z. B. an chronischem Gelenkrheumatismus erkrankt waren. Neben der Reaktionsfähigkeit des Patienten ist aber noch die Dosierung des einzelnen Reizkörpers und die Art der Applikation zu beachten. Intravenöse Injektionen wirken bekanntlich schneller und auch intensiver als intramuskulärer; z. B. wirkte intramuskuläre Applikation von Aolan bei chronischem Rheumatismus und chronischer Epididymitis fast reaktionslos. Die stärksten Wirkungen konnte ich immer durch die intravenöse Applikation des Caseosans beobachten, während Ag-Caseosan oder Collargol oder Elektrocollargol bei dem gleichen Individuum immer eine weit schwächere Reaktion hervorrief. So zeigte Fall 14 ein Patient mit subakutem Gelenkrheumatismus nach der Injektion von 1 ccm Ag-Caseosan gar keine und nach der Injektion von 1 ccm Caseosan schon eine deutliche Wirkung, nach 3 ccm Caseosan trat eine sehr intensive Reaktion sowohl allgemeiner als auch lokaler Natur auf. Am empfindlichsten reagierten immer die akuten Lungenpatienten. Andere akute Erkrankungen stehen uns ja in der Poliklinik leider nicht zur Verfügung. Nur bei einem Fall mit Endokarditis lenta konnte ich nach der Injektion von 2 × je 1 ccm Collargol intravenös einen deutlichen Leukocyten-

[1]) Die einzelnen Krankengeschichten und Kurven konnten wegen Mangel an Platz nicht aufgenommen werden.



anstieg mit geringer Fiebersteigerung beobachten. Fälle mit Muskelrheumatismus verliefen gewöhnlich völlig reaktionslos. Bei chronischem Gelenkrheumatismus mußten schon große Dosen von 3—5 ccm Caseosan angewendet werden, um überhaupt Leukocytensteigerungen zu erzielen. Dieselben hielten sich aber auch stets in mäßigen Grenzen und waren immer auf höchstens 30—40% Vermehrung beschränkt. Fieber konnte ich dabei nie beobachten. Ebenso blieb ein Fall von ausgeheilter Osteomyelitis nach Injektion von 1 ccm Ag-Caseosan reaktionslos. Eine Bursitis, eine Tendovaginitis, eine Periostitis zeigten nach intramuskulärer Aolaninjektion weder lokale noch allgemeine Reaktionen.

Die geringen Leukocytenanstiege gingen gewöhnlich ohne Fieberansteigung einher, während Leukocytenanstiege über 50% stets eine vorübergehende Temperaturerhöhung aufwiesen. Da Herdreaktionen gewöhnlich schwer objektiv zu beurteilen sind und auch die anderen Untersuchungen auf Agglutinintiter, Komplementbildung auf Antikörperbildung und Stickstoffuntersuchungen ziemlich umständlich sind, so sehe ich in der Beurteilung der Blutkurve einen einfachen und doch ziemlich objektiven Maßstab für den aufgenommenen Reiz. Und gerade für die schnelle Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des Organismus wäre daher eine öftere Kontrolle der Blutkurve sehr empfehlenswert.

Die Blutkurve sagt einem immer an, wenn man Erfahrung besitzt, wie der Reiz im Organismus aufgenommen worden ist; ob die Dosierung die richtige war. Denn wir wissen, und das kann jeder Untersucher bestätigen, daß zu starke Reize stets mit einer Schädigung des Organismus mit starker Hyperleukocytose einhergehen, während richtig dosierte Reize erst den richtigen gewünschten Effekt haben. Die richtige Dosierung ist aber immer schwierig und läßt sich auch schwer schematisieren. Die Dosierung hängt in erster Linie ab von der Art der Erkrankung; je empfindlicher das Gewebe, welches gereizt werden soll (Lunge, Gehirn), um so vorsichtiger muß man dosieren, während bei den chronischen Erkrankungen der Gelenke, des Knochens, der Haut eine Überdosierung nicht so gefährlich erscheint. Nach der Injektion von Eiweißkörpern beobachtet man gewöhnlich vor dem Anstieg der Leukocyten immer erst noch einen Abfall, aber nur in den Fällen, wo durch den Reiz auch eine Reaktion ausgelöst worden ist. Bei völlig gesunden Organismen oder bei chronischen Erkrankungen wurden die verschiedenen Mittel, ob ich nun einen reinen Eiweißkörper oder ein Metall mit einem Schutzcolloid spritzte, gewöhnlich ziemlich reaktionslos aufgenommen, wenn ich die Dosierung nicht zu hoch wählte. Bei sehr hohen Dosen tritt natürlich dann auch eine Schädigung ein, wie ich später noch durch meine Tierversuche zeigen werde. Die verschiedene Empfindlichkeit bei den einzelnen Individuen ist also ein Beweis dafür, daß gesunde und auch chronisch-entzündete Zellen eine andere phy-



sikalische Struktur haben müssen als akut entzündete Zellen, welch letztere zweifellos viel labiler sind als die ersteren. Bei ihnen lösen schon ganz geringe Reize Reaktionen aus.

Unter dem entzündeten Gewebe muß man aber auch wieder unterscheiden. Es kommt auch wieder darauf an, was für ein Gewebe bzw. Organ geschädigt ist. Bei den Erkrankungen der Gelenke kann man selbst bei akuter Entzündung derselben weit größere Dosen spritzen, ohne das Gewebe zu schädigen, als bei dem sehr empfindlichen Lungengewebe. Es möchte natürlich bei der Behandlung der Lungenerkrankungen mittels erfolgreicher Reizkörpertherapie auch eine Herdreaktion auftreten. Diese darf aber bei der Lungentuberkulose nie zu stark sein, sie möchte klinisch kaum nachweisbar sein, weil durch die zu intensive Einwirkung zu leicht eine Aktivierung des Lungenprozesses eintreten kann. Diese Herdreaktion sollte daher nur anatomisch-pathologisch nachweisbar sein. Dieser gewünschte Reiz läßt sich aber neben der Temperaturkurve objektiv durch die Blutkurve am leichtesten messen. Öfters konnte ich beobachten, wenn ich bei Lungenpatienten nicht ganz vorsichtig dosiert hatte, daß dann sehr oft ein Leukocytenanstieg um mehr als das Doppelte auftrat und die Folge davon war fast immer eine Verschlechterung des Lungenprozesses. Bei Gelenkerkrankungen will man andererseits wieder eine sehr starke Herdreaktion erzielen. Ich konnte schon vor mehr als 10 Jahren beobachten, daß bei den subakuten Fällen von Gelenkrheumatismus der therapeutische Erfolg gewöhnlich ein weit besserer war, wenn wir nach intravenösen Collargolinjektionen einen kräftigen Schüttelfrost und ein momentanes Aufflackern der erkrankten Gelenke bekamen. Dabei wurde schon damals von *Dunger* nach der Einspritzung ein deutlicher Leukocytenanstieg beobachtet und von ihm dies als prognostisch-günstiges Zeichen angesehen.

Dieser Hyperleukocytose geht aber immer eine Leukopenie voraus. Die Leukocytose wird als Knochenmarksreiz erklärt. Ich neige auch zu dieser Annahme und werde noch näher darauf zurückkommen. Wie will man sich aber die zunächst auftretende Leukopenie erklären? Daß die Leukopenie in Beziehung zu bringen ist allein mit der Knochenmarkstätigkeit, glaube ich kaum. Vielmehr ist anzunehmen, daß nach der Einspritzung ein Reiz auf die Vasoconstrictoren ausgeübt wird und wir somit vorübergehend eine veränderte Verteilung der Leukocyten in den kleinsten Blutgefäßen vor uns haben. Wenigstens erscheint mir diese Annahme berechtigt. Andererseits ist die Leukopenie bei einen sehr starken Reiz, welcher schädigend und lähmend auf den Organismus wirkt, wieder so intensiv, daß man glauben möchte, daß dadurch doch eine vorübergehende Lähmung der Knochenmarksfunktion eingetreten sei. Wahrscheinlich sind hier beide Faktoren zu beachten: Vasocon-

strictorenreiz und Lähmung der Knochenmarkstätigkeit. Schwächere Reize, insbesonders bei Gesunden, sind wahrscheinlich nicht stark genug, um das Knochenmark zu treffen, daher auch bei ihnen kein Leukocytensturz. Starke Reize treffen das Knochenmark lähmend und bewirken die Leukopenie. Sehr starke Reize bewirken gewöhnlich neben einer starken auch eine länger anhaltende Leukopenie, so daß man daraus doch eine Lähmung der Knochenmarksfunktion mit annehmen möchte.

Es wurde nun eine Reihe von Tierversuchen vorgenommen und zum Teil wurden ziemlich große Eiweißmengen, teils intramuskulär, teils intravenös gespritzt. Auch dabei wurde das Blutbild wieder systematisch verfolgt.

Bei einem entmilzten Hund (Weibchen, Gewicht 6,4 Kilo) fand sich nach einer intramuskulären Injektion von 3 ccm Caseosan gar keine Beeinflussung des Blutbildes. Eine intravenöse Injektion von 1 ccm Caseosan intravenös nach 5 Tagen ergab einen Leukocytenabfall von 12 auf 8000, nach 4 Stunden = 15 000 und nach 24 Stunden wieder 12 800 Gesamtleukocyten. Ein zweiter Hund (Gewicht 7,2 Kilo) wurde auch entmilzt und zeigte nach Injektion von 2 ccm Caseosan intravenös ganz dasselbe Blutbild. Bei beiden Hunden war zunächst nach der Operation ein Anstieg der Gesamtleukocyten zu verzeichnen, der aber nach 14 Tagen wieder fast ausgeglichen war, nur trat in beiden Fällen nach der Operation eine mäßige relative Lymphocytose auf und in einzelnen roten Blutkörperchen zeigten sich typische Jollikörperchen. In einzelnen Präparaten fanden sich auch ganz vereinzelte Normoblasten.

Der dritte Hund (Gewicht 9,4 Kilo, Milzhund) wurde zunächst vor der Operation gespritzt und es zeigte sich bei ihm ebenfalls nach Injektion von 1 ccm Caseosan intravenös ein Leukocytenabfall von 12 auf 6000, nach 5 Stunden = 17 000 und nach 24 Stunden wieder 12 000 Gesamtleukocyten. Nach der Entmilzung (14 Tage danach) fand sich nach der Injektion von 1 ccm Caseosan intravenös ein Leukocytenabfall innerhalb einer Stunde von 12 000 auf 5000, nach 5 Stunden = 10 500, nach 24 Stunden = 11 000 Gesamtleukocyten. Ein zweiter Hund (männlich) wies nach $^1/_2$ ccm Caseosan intravenös einen Abfall von 14 000 auf 6200 nach 1 Stunde auf, nach 5 Stunden = 7000, nach 24 Stunden = 13 500 Gesamtleukocyten. Injektion von 0,75 Caseosan nach 5 Tagen = Abfall von 14 000 auf 5300, nach 5 Stunden = 6300, nach 24 Stunden 9200 Leukocyten. Injektion von 1 ccm Caseosan = Abfall nach 1 Stunde von 13 500 auf 8100, nach 5 Stunden = 12 000, nach 24 Stunden = 14 000, nach 48 Stunden = 14 700 Gesamtleukocyten.

Milzexstirpation; Resistenzbestimmung aus der Milzvene, bei 0,46 = beginnende Hämolyse.

Blutbefund 3 Tage nach der Operation = 22 500 Gesamtleukocyten, nach 14 Tagen = 12 000 Gesamtleukocyten. Prozentverhältnis



nicht geändert, ergab 62% Leukocyten, 22% Lymphocyten und 12% Eosinophile. Nach 3 Wochen Injektion von 4, 5 ccm Caseosan intravenös. Nach 5 Minuten Leukocytenabfall von 12 000 auf 3900 (relative Lymphocytose von 64% und nur 27% Leukocyten). Nach 1 Stunde Gesamtleukocyten = 9600 (56% N-Leukocyten, 33% Lymphocyten, 6% Eosinophile), nach 5 Stunden 13 800 Leukocyten, nach 24 Stunden 16 600, nach 48 Stunden = 14 600 Gesamtleukocyten. Dabei (66% N-Leukocyten, 10% Eosinophile und 24% Lymphocyten). Nach 3 Tagen Injektion von 10 ccm Caseosan intravenös. 5 Minuten später = 1700 Gesamtleukocyten (dabei 38% N-Leukocyten und 42% Lymphocyten nach 1 Stunde 6900, dabei wieder 64% N-Leukocyten und 29% Lymphocyten). Nach 5 Stunden = 14 000, nach 24 Stunden = 17 900 Gesamtleukocyten, dabei (83% N-Leukocyten, 6% Eosinophile und 8,5% Lymphocytosen). Wieder nach 5 Tagen Injektion von 8 ccm Caseosan: etwa dasselbe Bild. Nach 6 Tagen Injektion von 20 ccm Caseosan intravenös. Der Hund bekommt jetzt einen sehr starken Schock, streckt alle Viere von sich und läßt unfreiwillig Urin und Kot, erholt sich aber bereits nach 2 Minuten wieder und springt auf die Beine. Die vorhergehenden massierten Injektionen hatten kaum eine Störung des Allgemeinbefindens bedingt. Das letztemal fand sich nach der Injektion ein Leukocytenabfall von 19 000 auf 1900, dabei (10% N-Leukocyten, 5% Eosinephile und 81% Lymphocyten) nach 1 Stunde 7600 Gesamtleukocyten, wieder allmähliches Ansteigen der N-Leukocyten. Nach 5 Stunden 22 und nach 24 Stunden = 31 000 Gesamtleukocyten, dabei (84% N-Leukocyten, 16% Lymphocyten) im Ausstrich vereinzelte Normoblasten, Poikilocytose, Türksche Reizformen und Metamyocyten und zahlreiche stabkernige Leukocyten. Nach 14 Tagen werden dem Hund 2 ccm Terpentinöl in die rechte Gesäßmuskulatur gespritzt. Er bekommt danach einen Leukocytenanstieg von 9300 auf 13 800 nach 1 Stunde; auf 29 000 nach 2 Stunden und 28 000 nach 7 Stunden, dabei (91% N-Leukocyten). Nach 1 Tag 18 600 Leukocyten, nach 2 Tagen 17 500. Injektion von 1 ccm Caseosan intravenös. Nach 1 Stunde Leukocytenabfall von 18 000 auf 7000, nach 3 Stunden auf 5300, nach 4 Stunden auf 3000, dabei nur 25% N-Leukocyten und 72% Lymphocyten. Nach 6 Stunden plötzlicher Tod, während der Hund am Vormittag nach der Caseosaneinspritzung nur mit einer geringen Schockwirkung reagiert hatte. Die Sektion ergab außer einer stärkeren Blutfülle sämtlicher Organe, insbesonders der Darmschleimhaut, nichts besonderes.

Diese Untersuchungen beweisen, daß man sehr große Eiweißmengen verabfolgen kann, ohne eine tödliche Schädigung zu setzen. Erst der durch den Terpentinabsceß übersensibilisierte Organismus vertrug nicht einmal die geringe Menge von 1 ccm Caseosan. Es trat hier der Tod



ein im Stadium der Leukopenie. Während wir bei allen bisherigen Untersuchungen fanden, daß der Leukocytensturz nie länger als 1 bis 2 Stunden dauerte und schon nach 4—5 Stunden ein deutlicher Leukocytenanstieg zu verzeichnen war, zeigte der letzte Versuch ein ständiges Sinken der Gesamtleukocyten bis zum Exitus und prozentual auch sehr starkes Sinken der neutrophilen Leukocyten. Im Ausstrichpräparat fanden sich jugendliche Leukocyten und relativ zahlreiche Normoblasten (auf 100 Leukocyten = 3). Zu bemerken ist noch, daß die Hunde, ob mit oder ohne Milz immer dieselben Reaktionen im Blutbild aufwiesen. Es war bei der Untersuchung nicht der geringste Unterschied zu beobachten, so daß wir hier den Beweis haben, daß die Funktion der Milz nicht im Zusammenhang zu bringen ist mit den Leukocytenveränderungen und ihr Ausfall nichts ändert. Die histologische Untersuchung der exstirpierten Milz zeigte bei den 2 Hunden, welche vorher schon längere Zeit mit Caseosan gespritzt worden waren, eine enorme Blutfülle. Alle Gefäße waren maximal erweitert und die Milzfollikel waren mit roten Blutkörperchen stark durchsetzt. Auch das Knochenmark, welches jedesmal mit untersucht wurde, war sehr blutreich, so daß die Fettzellen ziemlich stark verdrängt waren.

Eine dritte Versuchsreihe wurde mit Meerschweinchen angestellt. Eine intravenöse Injektion in die Jugularvene der Tiere war sehr schwierig. Es starben uns mehrere Tiere am Verblutungstod, so daß wir uns hier in der Hauptsache mit intramuskulären Einspritzungen begnügen mußten. Die Dosen, die wir spritzten, waren aber für die kleinen Tiere doch ziemlich erheblich. Trotzdem konnten wir bei den gesunden Tieren kaum eine Beeinflussung des Blutbildes beobachten. Wir spritzten anfangs Dosen von 0,2—0,5 Caseosan und später sogar von 3—4 ccm Caseosan und 5 ccm Aolan, ohne daß eine merkliche Änderung im Blutbild zu verzeichnen war. Anders bei den tuberkulös geimpften Tieren. Während gesunde Tiere eine sehr starke physiologische Lymphocytose aufwiesen (gewöhnlich 70—80%), so zeigte sich bei den tuberkulös geimpften Tieren nach 4—5 Wochen ein mäßiger Anstieg der neutrophilen Leukocyten um 10—15%. Spritzte man diesen Tieren nun $^1/_2$—1 ccm Caseosan intramuskulär, so genügte schon dieser geringe Reiz, um doch einen Anstieg der Gesamtleukocyten von 10 auf etwa 15 000 zu erzielen. Stärkere Blutreaktionen um mehr als das Doppelte, wie sie nach intravenösen Injektionen tuberkulöser Kranker fast die Regel sind, konnte ich aber bei den tuberkulösen Meerschweinchen niemals beobachten. Möglicherweise genügt eben die intramuskuläre Injektion nicht zum starken Reiz, da das geschaffene Depot erst allmählich resorbiert wird, während intravenöse Injektionen doch immer viel schneller und intensiver einen Reiz auslösen müssen. Und gerade bei der Proteinkörpertherapie will man ja eine plötzliche Wirkung



haben. Deshalb empfiehlt es sich, bei derselben immer die intravenöse Injektion anzuwenden. Es ist nur dabei zu beachten, daß man durch die intravenöse Injektion keine Schädigung des Organismus schafft oder gar einen anaphilaktischen Schock bekommt. Es ist sehr schwer zu beurteilen, ob der betreffende Reiz auch der richtige gewesen ist, denn neben der Dosierung spielt ja auch das Individuum und insbesondere das erkrankte Organ eine große Rolle. Es ist natürlich zu viel, behaupten zu wollen, daß wir durch das Blutbild allein eine Kontrolle für den gewünschten Reiz haben. Man muß bei der Proteinkörpertherapie zweifellos neben dem Blutbild die Körpertemperatur, den Stoffwechsel, die Blutgerinnung, den Agglutinintiter u. a. mehr beachten. Aber wir haben doch in der Beobachtung der Blutkurve eine sehr einfache und vor allem auch eine objektive Kontrolle. Wir wissen durch viele Untersuchungen, welche durch meine systematischen Blutuntersuchungen auch wieder bestätigt worden sind, daß nach jeder intravenösen Eiweißeinspritzung der kranke Organismus zunächst mit einem Leukocytensturz und sehr bald mit einem Leukocytenanstieg antwortet. Ist der Leukocytenanstieg sehr hoch (mehr als das Doppelte), so bedeutet dies eine Überdosierung, gewöhnlich mit nachfolgender Schädigung des Organismus, wie ich es ständig bei meinen Tuberkulösen beobachten konnte. Noch ungünstiger dagegen ist die bestehenbleibende Leukopenie, sie ist immer als ganz ungünstiges Zeichen, als Funktionslähmung des Knochenmarks anzusehen.

Im morphologischen Blutbild werden insbesondere die neutrophilen Leukocyten während der Reiztherapie betroffen. Sie spielen hier die Hauptrolle. Bei starken Knochenmarksreizen finden sich zahlreiche Jugendformen, stabkernige und Metamyelocyten, während ich Myelocyten nicht finden konnte. Normoblasten sind keine Seltenheiten. Im anaphylaktischen Schock zeigt sich öfters aber nicht konstant Eosinophilie. Die Lymphocyten werden wenig beeinflußt, nur fand ich bei systematisch fortgesetzten therapeutischen Injektionen sowohl bei Tuberkulose als auch bei chronischem Gelenkrheumatismus eine allmählich auftretende Lymphocytose als ein prognostisch günstiges Zeichen.

Vergleiche ich nun die Wirkungen der einzelnen von mir verwendeten Präparate, so fand ich, daß Caseosan am stärksten wirkte; weit weniger stark wirkte das Ag-Caseosan. Die schwächste Wirkung fand ich bei Anwendung des Elektrocollargol. Vergleicht man nun den Stickstoffgehalt dieser 3 Präparate miteinander, so finden sich in 1 g Caseosan = 4,69 mg, in 1 g Ag-Caseosan = 0,24 mg Stickstoff und im Elektrocollargol gar kein Stickstoff. Man möchte demnach hieraus annehmen, daß die Wirkung der einzelnen Präparate von ihrem Stickstoff- bezw. Eiweißgehalt abhängt, d. h. eine je größere Menge Eiweiß dem Körper parenteral zugeführt wird, um so intensiver die jeweilige Reaktion. Mög-



licherweise spielt hier auch der Dispersitätsgrad des Injektionsmittels eine Rolle und ist die Intensität der Reaktion mit davon abhängig. Daß durch den Abbau des artfremden Eiweißes es auch zu einem Abbau körpereigenen Eiweißes kommt, ist anzunehmen. Zweifellos müssen die Reaktionen im Organismus stärker sein, je mehr der Organismus Arbeit leisten muß, um das körperfremde Eiweiß abzubauen. Daß wir dann im kranken Organismus noch viel stärkere Reize bekommen, als im gesunden, ist natürlich klar, weil hier schon durch das Fieber ein ständig verstärkter Eiweißzerfall stattfindet. Und so sind wohl auch die Leukocytenanstiege als direkte Knochenmarksreize im Organismus, durch die Eiweißspaltprodukte hervorgerufen, zu erklären. Schwache Reize bewirken gewöhnlich keine Blutbildänderung. Man findet dies immer wieder bei gesunden Organismen, wo nur ein relativ begrenzter Eiweißumsatz im Körper stattfindet und das injizierte Reizmittel wahrscheinlich zu schwach ist, um die Funktion des Knochenmarks in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Und so sahen wir, daß gesunde Menschen, selbst intravenöse Caseosaninjektionen ziemlich reaktionslos vertragen. Bei unseren Tierversuchen fanden wir, daß selbst sehr große Eiweißmengen bei gesunden Tieren ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens vertragen wurden. Anders bei dem durch den Terpentinabsceß überempfindlich gemachten Hund. Hier genügte 1 ccm Caseosan intravenös, um den Tod nach einigen Stunden herbeizuführen. Anders bei den tuberkulösen Organismen. Hier konnte ich schon vor 2 Jahren beobachten, daß offene ulceröse Tuberkulosen nach Injektion von 1 ccm Caseosan mit intensivem Temperaturanstieg und sehr starker Leukocytose reagierten. Auch damals fiel mir schon auf, daß dieselben Patienten intravenöse Elektrocollargolinjektionen viel reaktionsloser vertrugen, als die Caseosaneinspritzungen. Ein Beweis, daß hier die relativ große Menge von Eiweiß wahrscheinlich viel stärker reizend wirkt als das nicht stickstoffhaltige Elektrocollargol. Die Sensibilisierung hängt aber wieder ab von der Art der Entzündung. Am empfänglichsten sind zweifellos offene ulceröse Tuberkulosen, weil hier das entzündete Gewebe durch einen starken Reiz sofort eine wesentliche Verschlimmerung erleidet, während die Fälle mit Gelenkrheumatismus selbst bei akutem Gelenkrheumatismus weit höhere Reizdosen vertragen, ohne daß man dabei eine Schädigung des Gesamtorganismus hervorruft. Aber immer wieder haben wir in der Leukocytenkurve eine objektive Kontrolle. Bei den chronischen Fällen von Gelenkrheumatismus sehen wir, daß die Fälle, welche nach der Einspritzung keinen Leukocytenanstieg aufweisen, therapeutisch unbeeinflußt bleiben, während die günstig beeinflußten Fälle von Gelenkrheumatismus immer mit einer Leukocytose einhergehen. Und stets ist die Hyperleukocytose, wenn sie mehr als 50% Steigerung aufweist, mit einem Temperaturanstieg verbunden.

Neben der Leukocytose kann man auch eine Vermehrung der Blutplättchen beobachten. Ich möchte fast sagen, daß die Blutplättchenkurve der Leukocytenkurve etwa parallel geht. Wir fanden aber nur Vermehrungen der Blutplättchen in den Fällen, wo wir deutliche Knochenmarksreize hervorgerufen hatten, also nur in den Fällen, welche mit einer deutlichen Leukocytensteigerung einhergingen, während wir bei den wenig oder gar nicht beeinflußten Fällen hauptsächlich bei den chronischen Erkrankungen keine Blutplättchenvermehrung durch Reizdosen beobachteten. Weitere Versuche hierüber sind noch im Gange und sollen später veröffentlicht werden.

Wollen wir nun die Proteinkörpertherapie für die Praxis verwenden, so müssen wir uns über die Proteinkörperwirkung im klaren sein, und das sind wir heute noch nicht. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen komplizierten Prozeß, an dem chemische und physikalische Vorgänge beteiligt sind. Die Schwierigkeit dieser Therapie liegt in ihrer verschiedenen Reaktionsfähigkeit der einzelnen Organe und bevor wir nicht einen sicheren Maßstab haben, um diese verschiedene Wirkung zu studieren, möchte man diese Therapie ungern für die Praxis empfehlen, zumal man hierbei so viele Momente nicht beachten kann. Ich betone aber immer wieder, daß das einzige leicht kontrollierbare und doch objektive Symptom neben der Temperaturkontrolle die Leukocytenveränderung ist. Zurückzuführen ist die Ursache der Leukocytenveränderung wohl sicher auf eine funktionshemmende bzw. funktionsreizende Wirkung des eingespritzten Mittels auf das Knochenmark. Die Wirkung wird bedingt wahrscheinlich durch die Eiweißspaltprodukte, welche durch das zugeführte oder das körpereigene Eiweiß entstehen. Die Reize werden vom Organismus verschieden aufgenommen. Gut dosierte Reize wirken belebend, zu starke Reize wirken hemmend. Eine Herdreaktion ist erwünscht, welche fast stets mit einer Leukocytensteigerung einhergeht; zu starke Herdreaktionen können bei besonders empfindlichem Gewebe eine Verschlimmerung mit langanhaltender Leukopenie und folgender sehr starker Hyperleukocytose hervorrufen. Der Erfolg der Reizkörpertherapie hängt immer ab von der Art des Reizes und von der Intensität der Einwirkung auf das erkrankte Gewebe und zugleich auch auf das leukocytenbildende Gewebe. Man soll daher die Reize sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht dem gewünschten Zweck anpassen. Aber leider haben wir noch für keines von beiden einen sicheren Maßstab. Nur exaktes wissenschaftliches Weiterforschen kann uns weiterbringen.

Am Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. *H. Jaeger* (Assistenten der hiesigen Poliklinik) für die Hilfe, welche er mir insbesondere bei den Blutauszählungen geleistet hat, meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.



(Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Köln, Augustahospital [Direktor Prof. Dr. *Külbs*].)

Worauf beruht das Wesen der einfachen wie der Gruppen-Hämagglutination und die verschiedene Ladung der roten Blutkörperchen?

I. Mitteilung.

Von

Dr. **Joseph Vorschütz,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 10. November 1922.)

Nachdem ich meine Arbeit über Gruppenagglutinationen der Erythrocyten in Druck gegeben hatte, erschien eine Arbeit von *Fritz Verzár* über Isohämagglutinine, die an die Arbeit früherer Forscher auf diesem Gebiete anschließend eigene Beobachtungen und Resultate darlegt. Wir wissen, daß Blutserum die roten Blutzellen eines Tieres anderer Rasse agglutiniert und hämolysiert, wir wissen aber auch, daß Blutserum eines gesunden Menschen Blutkörperchen anderer Menschen agglutiniert, worauf *Landsteiner* zuerst im Jahre 1900 und 1901 aufmerksam gemacht hat, später *Jansky* und *Moss*, neuerdings *Hotz* und *Eden*, weshalb die gesamte Menschheit in 4 Agglutinationsgruppen eingeteilt werden könne (siehe hierzu das Schema in *Verzárs* und meiner Arbeit). Wie ich früher dargelegt habe, gibt es strenggenommen nicht 4, sondern 5 Agglutinationsgruppen, daneben aber noch zahlreiche Übergänge. Die 5. Gruppe macht nämlich in der Unterbringung der einzelnen Gruppen die Komplikationen, da es sich hier meistens um entzündliche, carcinomatöse und tuberkulöse Seren handelt, die infolge hohen Globulingehaltes in der Lage sind, Blutkörperchen jeglicher Ladungsgröße zu agglutinieren. *Man muß sich nämlich darüber klar sein,* daß das Zustandekommen einer Agglutination durch zwei Faktoren bedingt ist, *einmal durch die Globulinkonzentration des Serums,* dann aber auch nicht zumindest durch die verschiedene Ladung der roten Blutkörperchen. *Die Agglutinintitererhöhung* und damit die Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu agglutinieren und zu sedimentieren, wird nicht allein bedingt *durch die Fibrinogenansteigung* im Serum, *wie man bei einigen*



Autoren hier und da liest, sondern vielmehr durch die Vermehrung des Euglobulins. Meine früheren Untersuchungen *erstreckten sich bei den Globulinbestimmungen* (Mikrokjeldahl) auf den *Gesamtglobulingehalt* im Serum *ohne Fibrinogen*, da ich *stets defibriniertes Serum* gebraucht habe. Selbstverständlich erreicht man mit der Plasmaflüssigkeit, in der noch das Fibrinogen enthalten ist, eine etwas stärkere Senkungsbeschleunigung, jedoch sind die Vergleichsversuche zwischen Plasmaflüssigkeit und *defibriniertem Serum* sehr *wenig verschieden*. Hieraus ergibt sich klar und deutlich, *daß das Fibrinogen nicht der maßgebende Faktor* im Serum *sein kann*. Im allgemeinen findet man bei Entzündungen den relativen Globulingehalt des Serums vermehrt, und zwar auf Kosten des Albumins, allerdings finden wir auch absolute Globulinvermehrung namentlich bei Tumoren, wie ich selbst und ebenso *Loeper* und *Tonnet* festgestellt haben. *Schiff*, *E. Roser* und *Rohrer-Alder* fanden ebenso wie ich Globulinvermehrung auf Kosten der Albumine. Die Tatsache, daß bei Tumoren absolute Globulinvermehrung stattfinden kann, erklärt sich wohl nur durch Zerfall des Tumors. In meiner Gruppenagglutinationsarbeit habe ich den Beweis erbracht, daß bei den roten Blutkörperchen der Tiere die Ladung der Zelle das Ausschlaggebende ist, daß also ein Serum des einen Tieres, mit Blutkörperchen verschiedener Rasse zusammengebracht, verschiedene Agglutinationsbilder bietet, und daß diejenigen Blutzellen, die sich am langsamsten senken, die größte negative Ladung besitzen. In den Arbeiten von *Hotz* und *Eden* sahen wir, daß die Agglutinationsgruppen sich durch Darreichung von Medikamenten verschieben und daß ebenso die Narkose einen Einfluß auf die Gruppenbilder hat. *Hotz* und *Eden* fordern somit berechtigterweise bei Bluttransfusionen die Agglutinationsprobe zwischen Empfänger- und Spenderblut, da sonst eine Transfusion mehr schaden als nützen kann. *Landsteiner*, *Richter* und neuerdings *Lattes* empfehlen bei gerichtlicher Blutuntersuchung die Anstellung der Agglutinationsprobe; wenn nämlich Blutkörperchen eines bestimmten Individuums von einem bestimmten Blutserum agglutiniert würden, so könnte man mit Bestimmtheit annehmen, daß sie nicht dem besagten Individuum gehörten. Dieser Schluß scheint mir nicht richtig zu sein, denn wäre dieses besagte Individuum tuberkulös oder carcinomatös, oder es hätte irgendeine andere Erkrankung entzündlicher Natur, so würde schon allein durch das globulinreiche Serum die Agglutination herbeigeführt. Man muß damit rechnen, bei Patienten, die als Spender zu Bluttransfusionen dienen, daß letztere bezüglich der Agglutinationsprobe ihre eigene Blutklasse ändern können, daß sie also nicht dauernd in ein und derselben Blutgruppe verharren müssen, da nämlich sowohl der Empfänger wie der Spender durch interkurrente Krankheiten oder durch Einnehmen von Medikamenten ihre Blutgruppen verschieben



können. Es gibt daher nach meinen Vorstellungen und Untersuchungen keine 4 Agglutinationsgruppen, sondern sicherlich ein 5. Serum, nämlich das globulinreiche, *das alle Blutzellen agglutiniert*, und letztere sind in der Ladungsgröße sehr variabel.

Verzár sagt nun in seiner Arbeit, daß *L.* und *P. Hirschfeld* das Gruppenagglutinationsphänomen in Saloniki während des Krieges durch Blutuntersuchungen der verschiedensten Menschenrassen des Balkans zur Lösung gebracht hätten. *Verzár* gibt die Tabelle wieder, aus der wir sehen, daß der „biochemische Rassenindex" bei Engländern am höchsten, bei Indiern am niedrigsten ist. Das Ergebnis dieser Tabelle sagt uns nach meiner Meinung aber nur, daß die Blutzellen der angegebenen Rassen oder Spezies sich wesentlich voneinander unterscheiden, sagt aber nichts darüber aus, *wie die physiologisch-chemischen oder die physiko-chemischen Verhältnisse weder des Serums noch der Blutzellen sind.* Daß verschiedene Tierblutarten untereinander agglutinieren und hämolysieren können, wissen wir, warum soll es nicht bei den verschiedenen Menschenrassen genau so sein, wenn wir schon jetzt wissen, daß innerhalb ein und derselben Blutrasse gewaltige Unterschiede resultieren. Das Blutkörperchen-Senkungsphänomen, das immer noch akut bearbeitet wird, hat mich auf Grund meiner früheren Arbeiten erneut veranlaßt, die *eine Komponente der Agglutination, die bisher wenig bearbeitet wurde*, nämlich die Zelle, weiter zu erforschen. Wenn ich also ein gut agglutinierendes Serum mit verschiedenen Blutkörperchen- oder Bakterienarten behandele und sehe, daß sie alle eine verschiedene Senkungsdauer haben, und wenn ich dann durch künstliche Agglutinationen (Lanthannitrat, Aluminiumchlorid) nachweisen kann, daß es tatsächlich Ladungsverschiedenheiten der einzelnen Zellen gibt, so drängt sich von selbst die Frage auf: worauf beruhen sie?

An dem *Höber*schen Institut habe ich bereits *verschiedene Ladungsgrößen verschiedener Bakterienarten* nachweisen können und sie in Zusammenhang gebracht mit dem verschiedenen Ausfall der unspezifischen Gruber-Widalreaktion im Schwangerenblut; später glückte es mir, im entzündlichen Blute, das noch globulinreicher ist als das Schwangerenserum, positive Typhus-, Para-B- und Ruhrwidal-Reaktionen nachzuweisen, während Schwangerenserum im allgemeinen nur Flexner-, Xpsilon-, Coli- und Cholerabacillen agglutiniert. Die besagten Reaktionen sind *sämtlich unspezifischer Natur und werden nur durch elektrische Vorgänge zwischen Serum und der verschiedenen Ladungsgröße der einzelnen Bakterienarten erklärt.* Innerhalb ein und derselben Spezies von Bakterien haben wir sogar Unterschiede, wie dies *Langenbuch* und *Bitter* bei Nachprüfung meiner Befunde an Fleischvergiftern und Para-B-Stämmen festgestellt haben. Ebenso fand *Eisenberg* Unterschiede in der Empfindlichkeit der Bakterien ein und derselben Spezies.



Nachdem ich nun in der diesbezüglichen Arbeit auf die Serumveränderungen hingewiesen und ebenso festgestellt habe, daß tatsächlich verschiedene Zelladungen bestehen, so erhebt sich nun die Frage: Was ist das treibende Agens in der Zelle, das die Ladung der Zelle beeinflußt? Ich vermutete, daß ein Eiweißkörper bezüglich der Ladung in der Zelle die Rolle spiele, seien es nun Nucleoproteide oder Protoplasmaeiweiß, die in wechselnden Mengenverhältnissen vorhanden, die negative Ladung der Zelle resp. ihrer Plasmahaut, die von *Höber* als Trägerin der Ladung angesehen wird, dem isoelektrischen Punkt näher oder ferner bringen würden. Zur Eruierung dieses Problems entschloß ich mich, zunächst aus den verschiedenen Blutzellen den Eiweißgehalt zu bestimmen, um dann eventuell die betreffenden Zellen auf ihre Ladungsgröße zu prüfen. *In der Literatur habe ich keine Angaben darüber gefunden, daß aus Blutkörperchen allein N-Bestimmungen gemacht worden sind. v. Jaksch* hat bei 16 Gesunden den Eiweißgehalt des Gesamtblutes, also des Serums + Blutkörperchen bestimmt, und findet Werte zwischen 21,06—23,06, im Mittel 22,62%. *v. Rzentkowski* bestimmte den N-Gehalt des Blutes bei Gesunden im Mittel zu 3,518%. *Kenjé Kojo* fand in 2 untersuchten Fällen 3,806% (Defibr.).

Methodik: Aus Venenblut wurde zunächst das Serum abpipettiert, die Blutkörperchen zweimal 10 Minuten lang in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, das Kochsalz sorgfältig abgesaugt und aus dem gewaschenen Blutkörperchenbrei 2 ccm zur Makrokjeldahlbestimmung angesetzt. Der Einfachheit halber wurden 20 ccm $\frac{n}{2}$ H_2SO_4 vorgelegt und gegen $\frac{n}{2}$ NaOH zurücktitriert. Es kamen 41 Fälle zur Untersuchung. Von allen wurden Doppelbestimmungen angesetzt und das Mittel hieraus in der Tabelle angegeben.

Tabelle.

	N-Gehalt in %	Eiweißgehalt in %
1. Gallenblasen-Ca.	5	31,25
2. Lungen-Ca.	5,2	32,50
3. Normales Blut	4,5	28,12
4. Normales Blut	4,6	28,75
5. Normales Blut	4,6	28,75
6. Normales Blut	4,8	30,0
7. Lungen-Ca.	4,9	30,62
8. Tbc. pulm.	4,4	27,50
9. Diabetes mellitus	4,8	30,0
10. Apoplexie	4,7	29,37
11. Apoplexie	4,8	30,0
12. Carcinose	4,6	28,75
13. Leber-Ca.	5,1	31,87
14. Magen-Ca.	4,6	28,75



	N-Gehalt in %	Eiweißgehalt in %
15. Pneumonie	4,5	28,12
16. Pleuritis (tbc.)	4,3	26,87
17. Pleuritis (tbc.)	4,3	26,87
18. Pleuritis (tbc.)	4,3	26,87
19. Lungen-Ca.	4,9	30,62
20. Diabetes mellitus	5,3	33,12
21. Achylia gastrica	4,7	29,37
22. Hemiplegia luetica	4,5	28,12
23. Bronchitis	4,6	28,75
24. Magen-Ca.	4,9	30,62
25. Zungen-Ca.	4,9	30,62
26. Blasen-Ca.	4,8	30,0
27. Cervix-Ca.	4,8	30,0
28. Adnexitis	4,4	27,50
29. Aorteninsuffizienz	4,6	28,75
30. Mitralinsuffizienz	4,5	28,12
31. Polyarthritis rheumatica	4,6	28,75
32. Polyarthritis rheumatica	4,7	29,37
33. Perniz. Anämie	5,1	31,87
34. Ulcus ventriculi	4,5	28,12
35. Tbc. pulm.	4,4	27,50
36. Icterus catarrh.	4,7	29,37
37. Nephritis	4,5	28,12
38. Angina follic.	4,6	28,75
39. Colitis chron.	4,6	28,75
40. Enteritis chron.	4,7	29,37
41. Tbc. pulm.	4,2	26,25

Der Eiweißwert wurde in der üblichen Weise berechnet, daß man den N-Gehalt der Blutzellen (bezogen auf das Volumen) mit 6,25 multipliziert. Selbstverständlich sind diese Zahlen *nicht absolut genau*, da der Rest-N nicht mitberechnet werden konnte, aber in Anbetracht dessen, daß derselbe in 100 ccm Blut etwa 30 mg beim Normalen beträgt und bei Entzündungen auch vielleicht nur um das Doppelte erhöht ist, so müssen wir doch zugeben, daß die Schwankungen zwischen Maximum und Minimum des N-Gehaltes doch über 1 g in meinen Bestimmungen ausmachen und dieser Stickstoff doch wohl nur *vom Eiweiß herrühren kann*; in Eiweißwerte umgerechnet *betragen die Unterschiede zwischen Maximum und Minimum etwa* 7%. Auf Grund dieser gefundenen Werte versuchte ich nun, Blutzellen mit hohem Eiweißgehalt gegen solche mit niedrigem auf ihre Ladung hin zu prüfen, um festzustellen, ob das Eiweiß in diesem Falle aufladend oder entladend wirke. Zu diesem Zwecke stellte ich mir eine $\frac{m}{800}$ $AlCl_3$-Lösung her (früher hatte ich $\frac{m}{533}$ $AlCl_3$ angewandt, leider steht infolge Druckfehlers $\frac{m}{133}$ in der Gruppenagglutinationsarbeit), füllte 1 ccm in die üblichen Sedimentier-



röhrchen, dazu 0,3 ccm von den zweimal 10 Minuten lang gewaschenen Blutkörperchen und schüttelte gut um. Nun konnte man folgende interessante Feststellung machen: *die Blutkörperchen Nr. 20 aus der Tabelle senkten sich sofort* etwa bis zur *Hälfte der Flüssigkeitssäule*, die Blutkörperchen Nr. 16, 17, 23, 25 senkten sich ganz *allmählich und waren etwa nach 1 Stunde sedimentiert oder nach noch längerer Zeit*. Jedenfalls legten sich bei Blutkörperchen Nr. 20 die Erythrocyten sofort zu dichten Konglomeraten zusammen und senkten sich infolgedessen rapid schnell. Derartige Vergleiche zwischen Blutkörperchen mit hohem und niedrigem Eiweißgehalt habe ich *verschiedentlich angestellt und ich kam jedesmal zu gleichen Resultaten*. Diese *Feststellungen sind für die Erklärung des Blutkörperchen-Senkungs- sowie auch des Gruppenagglutinations-Phänomens* biologisch *von großer Bedeutung*, da bis jetzt zur Erklärung der beschleunigten Sedimentierung und ebenso bei Gruppen-Hämagglutinationen *die Zelle als solche nicht in den Bereich* der Forschung gezogen wurde.

Nach *Bürkers* Mitteilung könnte man nun sagen, meine Befunde seien ein neues Beweismaterial dafür, daß Schwerkraftsmomente allein die Rolle der Senkung bedingten, daß also neben vermehrtem Hämoglobingehalt noch Eiweißvermehrung hinzukomme. Um auf *Bürkers* Hämoglobintabelle einzugehen, muß ich zunächst sagen, daß die Hämoglobinmenge der Pferdeblutkörperchen zu denen der Menschenblutkörperchen in bezug auf Senkungsgeschwindigkeit gar nicht in Parallele zu setzen ist, noch weniger die Ziegenblutkörperchen, denn danach müßten ja die Menschenblutkörperchen viel eher sedimentieren als Pferdeblutkörperchen, weil ihr Hämoglobingehalt größer ist als der der letzteren. Das Gegenteil ist der Fall, denn Pferdeblutkörperchen senken sich immer viel eher als alle Tier- und Menschenblutkörperchen, ausgenommen vielleicht Blutkörperchen einer perniziösen Anämie (*Linzenmeier, Vorschütz, Jos.*). Die Ziegenblutkörperchen aber stehen entsprechend ihrem verminderten Hämoglobingehalt der Senkung der Menschenblutkörperchen gar nicht so weit nach. Aber gesetzt der Fall, das vermehrte Hämoglobin hätte auch den Senkungszeiten entsprochen, was ja in Wirklichkeit nicht zutrifft, so würde ich gesagt haben, da wir doch nun tatsächlich die Senkung als sekundär durch die *Verklumpung, Agglutination (Oberflächenverkleinerung)* bedingt sehen, daß trotzdem nicht rein mechanische Momente des Hämoglobins, sondern wiederum elektrische Kräfte es seien, die auf das Zellinnere ent- oder aufladend wirken. Das Hämoglobin zerfällt nämlich in den Eiweißkörper Globin und in das Hämochromogen; letzteres geht in Gegenwart von Sauerstoff in das Hämatin über. Der Inhalt der Menschenblutkörperchen besteht aber zu $^2/_3$ aus Wasser, das andere Drittel ist Trockensubstanz, wovon 90—95 % Hämoglobin ist. Jeden-



falls variierte der Eiweißgehalt der Zelle nach meinen Untersuchungen zwischen *33 und 26%*. Da nun die *Blutkörperchen mit sehr hohem Eiweißgehalt geringere negative Ladung haben, als die mit niedrigem Eiweißgehalt, so muß dieses vermehrte Eiweiß auf einen entladenden Eiweißkörper in der Zelle zurückzuführen sein, und dafür kommt nur das Nucleoproteid in Frage, das sich elektrisch gerade so verhält wie Serumglobulin.* Daß die Eiweißkomponente des Hämoglobins, nämlich das Globin, nicht der entladende Faktor sein kann, dagegen sprechen die Versuche von *Michaelis und Rona, die uns gezeigt haben*, daß bei vielen hydrophilen Kolloiden bei Serumglobulin, bei Kasein, Edestin, Gliadin und *den Nucleoproteiden der isoelektrische Punkt mit dem Punkte maximaler Fällung zusammenfällt, während Serumalbumin und Hämoglobin im isoelektrischen Punkte stabil sind* (*Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe, S. 329—330). *Ein Albuminkörper kann es nach den besagten Untersuchungen von Michaelis und Rona also auch nicht sein. Dagegen sprechen auch die Reagensglasversuche, wo gezeigt wird, daß künstliche Serumalbuminlösungen auf die Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen durchaus keinen Einfluß haben, wohl aber künstliches Globulin.* Hierdurch glaube ich das gesuchte X des Agglutinationswesens, nämlich das rätselhafte und variable Verhalten der Erythrocyten durch die Eiweißbestimmung aus der Blutzelle gefunden zu haben. Ich bin der festen Ansicht, daß es sich bei dem vermehrten Eiweißgehalt der Zelle um ein Nucleoproteid handelt, das entladend auf die Zelle selbst wirkt. Näheres siehe „Nucleoproteide" in der demnächst in dieser Zeitschrift erscheinenden Arbeit. In der Tabelle selbst fallen uns dann noch die durchweg geringen Eiweißwerte bei der Tuberkulose auf, während die Carcinome hier und da höhere Werte erreichen. Ich glaubte auch anfangs durch diese Feststellung fortlaufend Gegensätze zwischen Carcinom und Tuberkulose feststellen zu können, die vielleicht auf konstitutioneller Basis beruhten, aber die Befunde ergaben auch bei normalen und anderen Krankheiten annähernde Werte wie beim carcinomatösen Blut. Wenn also *Verzár* glaubt, daß *P.* und *L. Hirschfeld* durch die Rassenblutuntersuchungen den Schlüssel zur Lösung des Gruppenagglutinationsproblems gefunden hätten, so muß ich feststellen, daß die Zellenbefunde in ein und derselben Rasse schon *gewaltig divergieren*, sowohl bei Blut- wie bei Bakterienzellen, und *daß die Rassenblutuntersuchungen gegenüber denen einer Rasse, wo schon enorme Differenzen vorherrschen, nicht ausschlaggebend sein können. Maßgebend für die einfache wie auch für die Gruppenhämagglutination ist der Globulingehalt des Serums einerseits, der Eiweißgehalt der Zelle und somit ihrer Ladung andererseits.* Anschließend folgt die Arbeit über die verschiedenen Tierrassen in derselben Zeitschrift.



Zusammenfassung.

1. Es gibt neben den von *Landsteiner*, *Hotz*, *Eden* und *Verzár* aufgestellten 4 Agglutinationsgruppen noch eine 5., dazwischen aber noch viele Übergänge.

2. Den Grund für das Zustandekommen der Agglutination bilden einmal die verschieden quantitative Ladung der Erythrocyten, sowohl innerhalb ein und derselben Spezies als auch besonders verschiedener Tier- und Menschenrassen, dann aber auch die Globulinkonzentration des Serums.

3. *P.* und *L. Hirschfeld* suchen in dem Rassenunterschied der einzelnen Menschenklassen die Lösung der Gruppenagglutinationen.

4. Letztere wird durch die verschiedene quantitative Ladung der Zellen erklärt, die ihrerseits wiederum durch den N- bzw. Eiweißgehalt bewiesen wird.

5. Zellen mit höherem Eiweißgehalt senken sich bei künstlicher Agglutination schneller als solche mit niedrigerem.

Literatur.

Abderhalden, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 973. — *Baldwin*, Med. rec. Oktober 1920. — *Behne* und *Lieber*, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**, 291. 1921. — *Eden*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, Nr. 3, S. 85. 1922. — *Höber* und *Waldenberg*, Arch. f. d. ges. Psychol. **126**, 331. 1909. — *Höber*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, 311. 1910. — *Höber*, Physikal. Chemie der Zelle und Gewebe (Kap. Narkose). — *Hirschfeld*, Korrespondenzbl. d. Schweizer Ärzte 1917, Nr. 31. — *P.* und *L. Hirschfeld*, Lancet **2**, 675. 1919; L'Anthropologie **29**, 505. 1919. — *Hotz*, Mittelrh. Chirurg.-Vereinigung, Heidelberg 30. VII. 1921; Zentralbl. f. Chirurg. **51**. — *v. Jaksch*, Malys. Jahresber. der Tierchemie **23**, 160. 1893. — *Jansky*, Jahrb. f. Psychiatr. u. Neurol. **11**, 1092. 1907. — *Landsteiner*, Wien. klin. Wochenschr. **46**, 1132. 1901; Zentralbl. f. Bakteriol. **27**, 361; **38**, 548; Biochem. Zeitschr. **15**. 1913. — *Lattes*, Arch. ital. di biol. 1915, H. 64, S. 388; Arch. diantropol. crime. psichiatr. e med. 1916, H. 37, S. 3. — *Moss*, Bull. of John Hopkins hosp. **21**, 63. 1910. — *Verzár* und *Weszeczky*, Biochem. Zeitschr. **126**, 33. 1921. — *Verzár*, Klin. Wochenschr. I. Jg., **19**. 1922. — *Vorschütz, Jos.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **186**, H. 4—6; **189**, 181. 1921; **190**, H. 1—3. — *Vorschütz, Johannes* und *Jos.*, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **34**, H. 5. 1922. — *Vorschütz, Jos.*, Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. 1922; Zeitschr. f. klin. Med. **94**, H. 4—6. — *Bitter*, Zentralbl. f. Bakteriol. **88**, Heft 6, S. 435. — *Eisenberg*, Zentralbl. f. Bakteriol. — *Loeper* und *Tonnet*, Presse méd. Jg. 29, Nr. 34, S. 333—334. 1911. — *Schiff* und *Coser*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **19**, 1. 1920. — *Bürker*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16.



Das vollständige Differentialleukocytenbild (Hämogramm) im Puerperium.

Von
Ernst Martin Fuss,
Volontärarzt.

(Eingegangen am 12. November 1922.)

Im Interersse der unter den heutigen Verhältnissen notwendigen Kürze muß an dieser Stelle auf Wiedergabe eines geschichtlichen Überblickes verzichtet werden. Derselbe findet sich in meiner Inaug.-Diss., Berlin 1922. Dort ist auch die Literatur über das *quantitative* Verhalten der Leukocyten während des Schwangerschaftsendes, der Geburtsperiode und des Wochenbettes zusammengestellt. Das gleiche gilt von den Arbeiten über das *qualitative* Leukocytenbild. Die wichtigsten Arbeiten seit dem Jahre 1897, dann die Arbeiten *Arneths*, die den Anstoß zu neuer und gründlicherer Beschäftigung mit der Hämatologie auf geburtshilflich-gynäkologischem Gebiet gaben, bis in die jüngste Zeit hinein (*Doi, Terhole, Sieben*), sind berücksichtigt worden.

Hier handelt es sich um die *eigenen* Untersuchungen des Verf. Zunächst ein paar Worte über die Untersuchungs*technik*. Sie erfolgte genau nach den Anweisungen *V. Schillings*, wie sie in seinen Schriften[1]) und auf der Rückseite seiner im Handel befindlichen Differentialleukocytenzähltafel angegeben sind: Blutentnahme aus dem Ohrläppchen mittels Impffeder; Deckglasausstrich auf Objektträger. Zur „dicken Tropfen"-Untersuchung je ein Blutstropfen auf jedes Endstück eines Objektträgers; geringe Ausbreitung des Tropfens in der Peripherie durch rührende Bewegungen mit der Impffeder; Färbung der Blutausstriche nach Methylalkoholfixierung in Giemsa-Lösung; Auszählung von jedesmal 300 Zellen und Bestimmung des „Hämogramms" nach *V. Schilling.* — Zur Bestimmung der Gesamtzahl der Leukocyten Benutzung der Bürker-Kammer. — Die „dicken Tropfen" wurden mit der Giemsa-Lösung so gefärbt, daß die erste aufgegossene Lösung nach etwa 2 Minuten, d. h. nach Auslaugung des Blutfarbstoffes, wieder abgegossen und der Objektträger erneut mit der Lösung begossen wurde, die nunmehr

[1]) *Schilling*, 1. Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer, Jena, 1. Aufl. 1912 und 2. Aufl. 1922; 2. Anleitung zur Diagnose im dicken Blutstropfen; ebenda 1920.



$^1/_2$ Stunde darauf blieb. Dann Lufttrocknenlassen der Objektträger unter Schrägstellung auf untergelegtem Fließpapier. Untersuchung auf Polychromasie, basophile Punktierung, Normoblastenkerne usw. Die Stärkegrade der Polychromasie wurden durch Kreuze bezeichnet; und zwar besagt ein Kreuz, daß bis 4 ganze oder zerrissene polychromatische Erythrocyten im Gesichtsfeld lagen, 2 Kreuze deren 8, 3 Kreuze mehr als 8.

Die *Untersuchungen* des Verf. sollten sich zwar dem Thema nach nur mit dem *Wochenbett* befassen. Um aber ein besseres Urteil über etwaige Blutveränderungen im Wochenbett zu bekommen, schien es notwendig, jeden Fall auch durch die dem Wochenbett unmittelbar vorangehenden Phasen zu beobachten. So lag der Beginn der Untersuchungen, die sich im ganzen auf 21 Fälle erstrecken, soweit möglich, wenige Tage vor der Geburt; es wurde dann gleich nach der Geburt und das auf sie folgende Wochenbett bis zur gewöhnlich etwa 10—14 Tage nach der Geburt erfolgten Entlassung der Patientinnen untersucht. Die ursprünglich gehegte Absicht, bis zum Entlassungstage noch nicht erfolgte Wiederausregulierungen des Blutbildes noch weiterhin zu verfolgen, hat sich nicht realisieren lassen, da die Frauen zum anberaumten Nachprüfungstermin aus verschiedenen Gründen nicht erschienen.

Unter den 21 Fällen finden sich wirklich normale, d. h. nicht durch irgendwelche Komplikationen von vornherein beeinflußte Geburten 8; und zwar 6 Primiparae, 2 Pluriparae. Es folgen eine Zwillingsgeburt, 2 Fälle mit Placenta praevia, 1 Fall mit einer seit Jahren bestehenden Mittelohrentzündung, 2 Fälle mit Pyelitis, 1 Fall mit Milzexstirpation, 1 Fall mit totgeborenem macerierten Kind, 2 Fälle von Eklampsie, 2 Fälle von Sepsis, 1 Fall von Puerparalfieber.

Außer den genannten Komplikationen wurde in genauen Anamnesen nichts Besonderes eruiert. Auch war der Verlauf der Schwangerschaften in den Fällen, wo nichts Besonderes darüber vermerkt ist, ein ungestörter. Sämtliche Frauen haben bis zuletzt gearbeitet, soweit nicht, wie bei den Placenta praevia-Fällen, zeitweise Bettlägerigkeit erfolgte. Besonders berücksichtigt wurde in jedem Fall, ob Spontangeburt oder mit welcher Kunsthilfe, ferner die Zahl der vorher erfolgten innerlichen Untersuchungen. — Die Gesamtzahl der Leukocyten wurde nicht generell berücksichtigt, weil ja 1. eine reichlich große Zahl der Untersuchungen darüber vorliegt, und die negativen Resultate aus den Beobachtungen der Zahlenverschiebungen in den Befunden früherer Untersucher klar zum Ausdruck kommen; 2. a priori zu erwarten stand, daß, wenn aus den Schwankungen der Gesamtleukocytenzahl nichts Wesentliches zu ersehen ist, aus den absoluten Zahlen für die einzelnen Leukocytenarten, deren Werte ja durch Multiplikation, bei der die Gesamtleukocytenzahl einen Faktor bildet, errechnet werden, natürlich auch nichts Besonderes gefunden werden kann. Genau berücksichtigt wurden



indessen doch die Zahlen in den Fällen, von denen bisher nur wenige resp. sehr widersprechende Zahlenbeobachtungen vorliegen, so bei Eklampsie und Milzexstirpation, ferner bei Sepsis, wo ja der Zahl prognostisch eine hohe Bedeutung zukommt. — Der Zeitpunkt der Untersuchung fiel in die neunte Stunde a. m., d. h. in den noch nüchternen Zustand der Patientinnen.

Kasuistik.

Nr. 1. Fall Ka., 25jähr. I-para. 2mal innerlich untersucht. 1. Blutausstrich am 7. IV. 1921; am 10. IV. 1921 mittags Spontangeburt eines Mädchens aus rechter Hinterhauptslage. Wochenbett ohne Störung verlaufen.

Das Blutbild zeigt eine geringe Steigerung der Stabkernigen vor der Geburt, die deutlich nach der Geburt zunimmt; ihr Abfall erfolgt schnell wieder. Die Eosinophilen sind in diesem Fall nicht verschwunden. Den Reizzustand des Blutbildes noch kurz vor der Entlassung erkennt man an der mittelstarken Steigerung der Stabkernigen; an dem Vorhandensein von 0,5% Jugendlichen und 0,5% Promyelocyten. (Siehe Tab. 1.)

Tabelle 1. Fall Ka.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen	
7. IV. 21	19 200	0,5	1	—	—	9,5	57,5	28,5	3	—	Zerriss. Polychrom.: ++	ante. p.	fieberfrei
11. IV. 21	14 500	0,5	2	—	—	15	61,5	16	5	—	+++	post p.	
12. IV. 21	18 170	—	4	—	—	14	56,5	21	4,5	—	+++	—	
14. IV. 21	17 900	—	4	—	—	10	68	18	7,5	0,5	+++	—	
16. IV. 21	14 600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15. IV.: 36; 39; 37,4	
18. IV. 21	12 750	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	fieberfrei	
20. IV. 21	11 600	1,5	1	0,5 Prom.	0,5	12,5	59	18	5	2	++		

Nr. 2. Fall Bo., 19jähr. I-para. 3mal innerlich untersucht. 1. Blutausstrich 1 Tag a. p., der 2. 2 Stunden p. p., die spontan aus linker Hinterhauptslage erfolgte.

Der Fall ist in seiner Art der deutlichste von allen zur Beobachtung gelangten. Das Blutbild zeigt eine mittelstarke Linksverschiebung (bis zu 14% St.) schon a. p. Unter der Geburt deutlichen Abfall der Eosin., Steigerung der neutrophilen Linksverschiebung. Schon am 1. Tage nach der Geburt sind die Eosinophilen an Zahl so hoch wie a. p. Das Blutbild beginnt deutlich, sich wieder nach rechts zur Norm zurückzuverschieben. Am 2. Tage p. p. ist das Blutbild so normal, wie es nur sein kann. — Doch schon am nächsten Tag setzt wieder eine Verschiebung ein, die einen Tag darauf noch zunimmt. Es wurde auf Grund dieser *Verschiebung der behandelnde Arzt darauf aufmerksam* gemacht, daß „*irgend etwas im Anzug*" sei. Am selben Abend stieg die bis dahin normale Temperatur auf 37,8. Die nächsten 4 Tage verweigerte Pat. die Untersuchung, da sie sich mit ihrem Arzt überworfen hatte. Sie klagte diese Tage über Kopfschmerzen und bald Hitze-, bald Kältegefühl. Irgendein *Infekt* war also *erfolgt*, der mittels der *kurvenmäßigen Blutbildverfolgung früher festgestellt* werden konnte, als *klinisch* irgend etwas darauf hinwies. Zu beachten ist auch die nur einmal fieberhafte Temperatur während der Infektionszeit. Der letzte Ausstrich zeigt noch deutlich die hohe Linksverschiebung bis in die Jugendlichen. Pat. verließ, trotzdem ihr auch vom Verf. auf Grund des Blutbefundes dringend noch zum Verbleiben geraten wurde, auf eigene Verantwortung die Anstalt. (Siehe Tab. 2.)



Tabelle 2. Fall Bo.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
30. III. 21	7 500	0,5	3,5	—	—	14	50	28	3,5	0,5	Polychromasie: +	fieberfrei
31. III. 21	17 700	—	—	—	—	18,5	65,5	11,5	4,5	—	+	
1. IV. 21	14 100	—	3	—	—	10,5	56	24,5	6	—	+ +	
2. IV. 21	13 850	—	3	—	—	4	63,5	22,5	7	—	+ +	
3. IV. 21	13 720	—	3	—	—	12	45	25	15	—	+	
4. IV. 21	14 650	—	3,5	—	—	17	52	21	6,5	—	+ +	36,3; 37,8
5.–8. IV. 21	—	—	—	Untersuchung verweigert							—	fieberfrei
9. IV. 21	8 130	—	3	—	1	24,5	37	23,5	11	—	zerr. + + +	

Nr. 3. Fall Ra., 28jähr. I-para. 6mal innerlich untersucht. 1. Blutausstrich am Morgen des Tages, an dem abends die Geburt erfolgte; es handelte sich um eine rechte dorso-anteriore Querlage. Geburt mittels Kunsthilfe; Wendung, Extraktion, Veit-Smellie; Mädchen.

Schon vor der Geburt hohe Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links mit Verminderung der Lymphocyten. Gleich nach der Geburt Verschwinden der Eosinophilen, noch stärkere Linksverschiebung, noch stärkerer Abfall der Lymphocyten. Dann Wiederauftreten der Eosinophilen, die in den nächsten Tagen über die Norm — hier bis 8% — hinausschießen, Abfall der Stabkernigen unter Zunahme der Segmentierten und der Lymphocyten. Die großen Mononucleären zeigen in ihrem Verhalten vollständigen Parallelismus mit dem der Lymphocyten. Am 7. Tage des Wochenbettes Beginn einer neuen leichten Linksverschiebung; gleichzeitig Klagen der Pat. über „steifen Hals" mit etwas Halsschmerzen; geringe Angina. Tags darauf erfolgte die Entlassung, da klinisch keine Gegenindikation vorlag. Nach dem Blutbefund konnte man auf Komplikationen noch bei der Entlassung gefaßt sein. Wochenbettstemperatur normal. (Siehe Tab. 3.)

Tabelle 3. Fall Ra.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
27. III. 21	—	—	3	—	—	30,5	45	15,5	6	—	Polychr. +	
28. III. 21	—	—	—	—	—	49,5	39,5	8	3	—	+ +	post p. (fieberfrei)
29. III. 21	—	—	2,5	—	—	44	36	12,5	5	—	+ +	
30. III. 21	—	0,5	3,5	—	1	39,5	32,5	16	7	—	zerriss. Polychr. + + +	
31. III. 21	—	—	3	—	—	30	34,5	26	6	0,5	+ + +	
1. IV. 21	—	—	3,5	—	—	22,5	41,5	22	10,5	—	+ +	z. 1. Mal aufg.
2. IV. 21	—	—	8	—	—	18	49	16	9	—	+ +	
3. IV. 21	—	—	6	—	—	20	47	19	8	—	+ +	„Steifer Hals"
4. IV. 21	—	—	4	—	—	21	44	23	8	—	+ +	Wohlbef. entl.

Nr. 4. Fall Ze., 18jähr. I-para. 1mal innerlich untersucht. 1. Blutausstrich am Morgen des Tages, in dessen folgender Nacht Spontangeburt aus linker Hinterhauptslage erfolgte. Wochenbett fieberfrei.

Hier finden wir kurz vor der Geburt schon eine außerordentlich hohe Verschiebung, die unter der Geburt noch zunimmt, mit Verschwinden der Eosinophilen und Absinken der Lymphocyten, hier ohne paralleles Verhalten der großen Monon.



Die progressive Besserung ist aus der Kurve des Hämogramms deutlich ersichtlich. (Siehe Tab. 4.)

Tabelle 4. Fall Ze.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
27. III. 21	—	0,5	1	—	—	32,5	41	18	7	—		
28. III. 21	—	—	—	—	0,5	36	47,5	6,5	10	—	Polychromasie: +	partus
29. III. 21	—	—	3	—	—	31	48,5	8	8	1,5		
30. III. 21	—	—	5	—	—	16	53	15	11	—		
31. III. 21	—	—	7	—	—	14	61	15	3	—		steht auf
1. IV. 21	—	1	3	—	—	12	64	13	7	—		entlassen

Nr. 5. Fall To., 28½jähr. I-para. 5mal innerlich untersucht. 1. Blutausstrich 4 Tage a. p., 1 Tag vor der Geburt Sistieren der Wehen. 5 Stunden nach der Geburt — Spontangeburt; Episiotomie — ergibt die Blutuntersuchung: Starke Linksverschiebung usw. wie sonst mit auffallendem Lymphocytensturz. Aus den folgenden Blutuntersuchungen erhellt der hohe Grad der Blutschädigung, so daß am Entlassungstage noch keineswegs eine Rückkehr zur Norm erfolgt ist. Pat. war auch noch nicht aufgestanden, fühlte sich noch matt, ging aber aus pekuniären Rücksichten nach Haus zurück. (Siehe Tab. 5.)

Tabelle 5. Fall To.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
30. III. 21	11 400	1,5	—	—	—	6	68,5	18	6,5	—	Polychr.: +	fieberfrei
31. III. 21	8 500	—	—	—	—	7	68,5	17,5	7	—	+	Wenig Wehen
1. IV. 21	—	Sistieren der Wehen								—		
2. IV. 21	22 730	—	—	—	1	25	62,5	6	5,5	—	+	1⁰⁰ a. m. partus
3. IV. 21	18 720	—	0,5	—	0,5	21	62	11	5	—	Zerr. Polychr.: + +	
4. IV. 21	21 830	—	0,5	—	2	20	68	6	4	—	+ +	
5. IV. 21	21 900	—	0,5	—	3	33	48	11,5	4	—	+ + +	
6. IV. 21	20 600	—	1	—	3	34,5	45	13	3,5	—	+ + +	
7. IV. 21	20 950	—	1	—	1	23	48	20	7	—	+ + +	

Nr. 6. Fall Pr., 25jähr. I-para. Nicht innerlich untersucht. 1. Blutausstrich ca. 12 Stunden vor der Geburt, 2. am nächsten Morgen etwa 12 Stunden nach der Geburt, die spontan aus rechter Hinterhauptslage erfolgte; Dammriß. — 28. III.: Temperatur abends 37. — 29. III.: Temperatur über 38. Starkes Hitzegefühl und Schmerzen in den Brüsten; in der folgenden Nacht schießt die Milch ein. — 30. III.: Temperatur morgens 37,6; abends 38,5; subjektiv Wohlbefinden. — 31. III.: Temperatur 39,5; 36,8. Hitzegefühl, Kopfweh. — 1. IV.: Temperatur 37,3; 37,1. — Subjektiv wieder wohler. — Die beiden nächsten Tage fieberfrei. Wohlbefinden.

Dieser Fall ist insofern interessant, als er — von Anfang an mit stark nach links verschobenem Blutbild eingestellt — nach einer zunächst auf die Geburt folgenden Besserung mit *neuer, noch höherer* Linksverschiebung reagiert, einer Reaktion, deren *Höhepunkt synchron* mit den *Veränderungen* in den *Brustdrüsen* liegt, und deren offensichtliche Besserung sofort nach dem Einschießen der Milch beginnt, so daß es schwer fällt, einen *Zusammenhang* zwischen diesem *Milchein-*

schießen und der *Blutveränderung* etwa nicht annehmen zu wollen. Auch hier ist am Entlassungstage das Blutbild noch nicht zur Norm zurückgekehrt, wenngleich aus seiner kurvenmäßigen Verfolgung deutlich seine dahin neigende Tendenz ersichtlich ist. (Siehe Tab. 6.)

Tabelle 6. Fall Pr.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr.M.	R.-f.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
26. III. 21	—	—	—	—	4	23,5	56	10	5	—	zerr. Polychromasie:	fieberfrei
27. III. 21	—	—	—	—	1,5	23	58	14	3,5	—		
28. III. 21	—	0,5	1,5	—	1,5	21	52	19,5	4	—		
29. III. 21	—	0,5	1	—	3,5	37	45,4	9	3,5	—	+ +	Milch eingeseh. 38,2—38,8
											bis	37,6—38,5
31. III. 21	—	—	—	—	7	36,5	44	6,5	6	—	+ + +	Hitzegefühl 39,9—36,8
1. IV. 21	—	—	—	—	4,5	28	58	8,5	6	—		37,3—37,1
2. IV. 21	—	—	—	—	3	22,5	58	5	10,5	—		Wohlbefinden fieberfrei
3. IV. 21	—	—	—	—	0,5	18	64,5	9	8	—		entlassen fieberfrei

Nr. 7 u. Nr. 8 sind zwei fast gleichaltrige IV-parae mit Spontangeburten; sie lassen erkennen, wie *verschieden* 2 sich sehr ähnelnde Organismen auf die in gleicher Weise auf sie einwirkenden Ursachen *reagieren.*

Nr. 7. Fall Lo., 29jähr. IV-para. 1mal innerlich untersucht. Spontangeburt aus linker Hinterhauptslage mit 800 g Blutverlust.

Es fällt an diesem Blutbild außer der geringfügigen Linksverschiebung unter der Geburt und ihrem schnellen Ausgleich und außer der kräftigen eosinophilen Reaktion die recht beträchtliche lymphocytäre Reaktion auf. Wie die Lymphocyten, so sind einen Tag später auch hier die gr. Monon. bis aufs Doppelte der Normalzahl hyperkompensiert. (Siehe Tab. 7.)

Tabelle 7. Fall Lo.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
7. IV. 21	15 300	—	0,5	—	—	8,5	62,5	18,5	10	—	Zerr. Polychrom.: +	fieberfrei
8. IV. 21	15 900	0,5	2	—	—	14	49	22,5	11,5	0,5	+ +	Partus
9. IV. 21	13 230	—	4	—	—	8	56	27	4	1	+ +	
11. IV. 21	7 800	0,5	5,5	—	—	6	52,5	30,5	5	—	+ +	
13. IV. 21	13 930	0,5	7	—	—	8	32,5	42!!	10	—	+ +	aufgestand.
15. IV. 21	11 300	1	8,5	—	—	3,5	41,5	28,5	16,5	0,5	+	entlassen

Nr. 8. Fall Mu.[1]), 27jähr. IV-para. 2mal innerlich untersucht. Spontangeburt aus rechter Hinterhauptslage; ohne Blutverlust.

Schon am Tage vor der Geburt starke Linksverschiebung mit Schwund der Eosinophilen, stark verminderten Prozentzahlen der Lymphocyten, und gr. Monon.; bemerkenswert ist noch das weitere Herabgehen der Zahlen der letzteren am 2. Tage p. p., an dem schon der Ersatz der Lymphocyten kräftig einsetzt. Am 5. Tage des Wochenbetts, an dem die Entlassung erfolgte, ein fast normales Blutbild. — Das Wochenbett verlief in beiden Fällen ohne Störung und frei von Fieber. (Siehe Tab. 8.)

[1]) In einer als vorläufige Ergebnisse kurz zusammengestellten Arbeit des Verf.: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 13, Jahrg. 1922.

Tabelle 8. Fall Mu.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
27. III. 21	—	—	—	—	—	25,5	68	5!	2	—	Polychromasie: + bis + +	ante p. (fieberfrei)
28. III. 21	—	0,5	0,5	—	—	27	63	7	2	—		post p.
29. III. 21	—	—	3	—	—	12	67	16	1!	1		
30. III. 21	—	—	3	—	—	10	63,5	19	5,5	—		steht auf
1. IV. 21	—	—	2	—	—	14	55	26	7,5	0,5		
2. IV. 21	—	—	4	—	—	6,5	59	24	6,5	—		entlassen

Nr. 9. Fall Sa.[1]**, 32jähr. IX-para; 3 Kinder leben, 5 Fehlgeburten; genaue Anamnese hinsichtlich venerischer Infektion ohne Erfolg; jetzige Schwangerschaft beschwerdelos verlaufen; 4mal innerlich untersucht; Gemini. — 1. u. 2. Blutausstrich 20 resp. 19 Tage a. p. 3. Ausstrich 5 Stunden p. p., bei welcher ein Knabe spontan, ein Mädchen mit Kunsthilfe: Wendung, Extraktion, Veit-Smellie geboren wurden.**

Es fällt hier besonders die geringfügige Verschiebung unter der Geburt, ohne die sonst beobachtete Verminderung der Eosinophilen und Lymphocyten, auf und ferner die außerordentlich schnelle Rückkehr des Blutbildes zur Norm. Am 7. Wochenbettstage erfolgte die Entlassung bei bestem subjektivem Befinden der Mutter, welches das Blutbild ja auch *vollständig bestätigt*, *entgegen der* nach der *klinischen* Beobachtung noch zu *empfehlenden Bettruhe* oder mindestens Schonung (s. Tab. 9).

Tabelle 9. Fall Sa.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkung.
24. III. 21	—	0,5	0,5	—	—	5	66,5	16	10,5	—	Zerriss. Polychr.: + +	(fieberfrei)
25. III. 21	—	—	—	—	—	7	61	25	7	—		
13. IV. 21	—	—	3	—	—	8,5	57,5	27,5	3,5	—		12. IV. Partus
15. IV. 21	—	—	2	—	—	3	72,5	18,5	4	—	+ + +	
18. IV. 21	—	0,5	3	—	—	3,5	63	22,5	7	0,5		
20. IV. 21	—	0,5	1,5	—	—	4	58	31	4,5	0,5		entlassen

Nr. 10 und Nr. 11 sind zwei Fälle mit Placenta praevia.

Nr. 10. Fall Schm., geb. Wei., 26jähr. V-para; innerlich untersucht, doch wie oft, konnte sie nicht angeben. — Klinische Diagnose: ***tiefsitzende Placenta; frühzeitige Placenta-Lösung.*** **— 1. Blutausstrich ca. 14 Stunden a. p.; 2. ca. 10 Stunden p. p. Wochenbett fieberfrei und ohne Komplikationen.**

Zeigt dieses Blutbild nur mittelgradige Verschiebung usw. wie sonst, so begegnen wir im nächsten Fall bedeutend stärkeren Veränderungen (s. Tab. 10).

---

[1]) Verfasser, vgl. [1]) auf S. 396.



Tabelle 10. **Fall Schm., geb. Wei.**

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.		Diok. Tr.	Klin. Bemerk.
28. III. 21	—	—	—		—	12	65	18,5	4,5	—	Zerr. Polychrom.:	+ +	fieberfrei
29. III. 21	—	—	0,5	—	—	10,5	63	19	7	—		+ + +	
30. III. 21	—	—	2,5	—	—	9	66	13,5	9	—		+ + +	
31. III. 21	—	—	4,5	—	—	7,5	61,5	21,5	5	—		+ +	

Nr. 11. Fall Ho., 40jähr. IV-para; mehrmals innerlich untersucht. Schwangerschaft zunächst beschwerdelos verlaufen. Am 14. III. zum 1. Male stärkere Blutungen, die ein paar Stunden anhielten, dasselbe zum 2. Male am 26. III. und dann nochmals am 14. IV. — Klinische Diagnose: *Placenta praevia*. Am 22. IV. 9 Uhr a. m. überraschend schnell Spontangeburt aus rechter Hinterhauptslage; Atonie; *Blutverlust* ca. 1000 g. Pat. fühlt sich nach dem Partus außerordentlich matt und machte einen stark ausgebluteten Eindruck. Da auch auf Impffedereinstich ein Blutstropfen sich nicht recht bilden wollte, außerdem Pat. dabei sehr unruhig wurde, wurde auf die Untersuchung an diesem Tage verzichtet. Der 1. Blutausstrich nach der Geburt wurde 24 Stunden später angefertigt. Das Wochenbett verlief ohne Störung; Pat. erholte sich sehr schnell.

Es liegen 4 Blutausstriche vor der Geburt vor; die beiden ersten — 11 resp. 10 Tage a. p. und 3 resp. 2 Tage vor der letzten Blutung am 14. IV. — zeigen eine recht erhebliche Linksverschiebung bis in die Jugendlichen, mit 1% Myelocyten. Am 7. Tag vor der Geburt, gleichzeitig 1 Tag nach der oben vermerkten letzten Blutung, bedeutende Besserung des Blutbildes, das sich auch 3 Tage vor der Geburt so findet. Unter der Geburt mittelstarke Linksverschiebung wie sonst usw.; in den nächsten Tagen sehr schnelle Rückkehr zur Norm. (Siehe Tab. 11.)

Tabelle 11. **Fall Ho.**

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr.M.	Reizf.		Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
11. IV. 21	—	1	1	—	4	12	58	14	10	—	zerrissene Polychromasie:	+ +	fieberfrei
12. IV. 21	—	—	—	1	6	25	51	10	7	—		+ + +	
15. IV. 21	12 600	—	3	—	—	7	67	17	6	—		+ + +	
19. IV. 21	13 150	—	—	—	—	7	59	30	4	—		+ + +	
22. IV. 21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			9^{00} a. m. partus
23. IV. 21	—	—	—	—		17	63	15	5	—		+	
24. IV. 21	—		—				—	—	—	—			35,8; 37
25. IV. 21	21 760	—	2	—	—	10	57	29	2			+ + + +	36,1; 37,2
26. IV. 21	19 150	—	1	—	—	9	67	19	4			+ +	36,4; 37,6
28. IV. 21	14 700	1	3	—	—	3	59	27	7	—		+ + + +	36,4; 37

Nr. 12. Fall He., 23jähr. II-para. 1mal innerlich untersucht. — Anamnese: Seit den letzten 14 Tagen läuft das rechte Ohr; altes, jahrelang bestehendes *Ohrenleiden*, mit Schwerhörigkeit rechts. 1. Blutausstrich 1 Tag vor, 2. einige Stunden nach der Geburt, die spontan aus linker Hinterhauptslage erfolgte. Am 5. Wochenbettstage kein Ausfluß mehr aus der Vulva; auch das Ohr ist trocken. Ganzes Wochenbett fieberfrei.

Das Blutbild zeigt die schon beschriebenen Veränderungen. Einen Tag vor der Entlassung ist die Rückkehr zur Norm eine fast vollständige. (Siehe Tab. 12.)



Tabelle 12. Fall He.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
7. IV. 21	17 600	—	0,5	—	—	9,5	67,5	17	5,5	—	Polychrom.: ++	fieberfrei
8. IV. 21	19 800	—	1	—	—	10,5	67	13	8,5	—		Partus
9. IV. 21	14 100	—	1,5	—	0,5	9	63	18	8	—		
11. IV. 21	14 500	—	1	—	—	7,5	62,5	23,5	5,5	—	Zerr. Polychrom.: +++	
13. IV. 21	15 000	—	1	—	—	6	57	26,5	9,5	—		steht auf
15. IV. 21	9 800	0,5	2	—	—	4,5	51,5	27	14	0,5		
16. IV. 21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		entlassen

Nr. 13. Fall Kr., 27 jähr. IV-para. — Anamnese: vor 7 Jahren doppelseitige Nierenbeckenvereiterung. Beschwerden jetzt wieder in der Schwangerschaft aufgetreten. Starkes Brennen beim Wasserlassen. — 3mal innerlich untersucht. Diagnose: rechte Hinterhauptslage; rechtsseitige *Pyelitis*. 1. Blutausstrich 6 Stunden vor der Geburt, die mit der Zange erfolgte; 2. Blutausstrich 15 Stunden p. p. Wochenbett fieberfrei.

Blutbefund: Etwas übermittelstarke Verschiebung unter der Geburt; im übrigen wie sonst. (Siehe Tab. 13.)

Tabelle 13. Fall Kr.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
18. IV. 21	12 300	—	0,5	—	—	12,5	62	15,5	9,5	—	Polychrom.: ++	½6 p. m. Partus; fieberfrei
19. IV. 21	16 800	0,5	—	—		18	58	17	6,5	—	+++	
20. IV. 21	15 500	0,5	1		—	6,5	53,5	29	9,5	0,5	+++	
21. IV. 21	14 550	—	5	—	—	6	55,5	26	7,5	—	++	
22. IV. 21	14 700	—	2,5	—	—	6,5	60	24,5	6,5	—	+	aufgestanden
23. IV. 21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		entlassen

Nr. 14. Fall Ro., 25 jähr. II-para. — Anamnese: Seit Januar 1921 wenig Urin; Abgang nur unter sehr heftigen Schmerzen; Brennen in den Genitalien. Seit dem 28. III. Krampfwehen, Hitzegefühl. — Klinische Diagnose: Gemini (?); *Pyelitis*; Graviditatis mens VIII. 1. Blutausstrich am 1. IV. nach vorangegangenen sehr heftigen Wehen; am Nachmittag des Tages sistieren die Wehen; das bleibt so bis zum 3. IV. abends. — Am 4. IV. früh gegen 5 Uhr überraschend schnelle Geburt; Gemini spontan; ein Knabe aus linker, ein Mädchen aus rechter Hinterhauptslage. Wochenbett fieberfrei; Urinieren ohne Beschwerden. Pat. stand am 10. IV. auf; am 12. IV. wurde sie entlassen.

Blutbefund: Der Höhepunkt der recht beträchtlichen Verschiebung liegt hier offenbar in den Tagen der missed labour, 3 Tage vor der wirklich erfolgten, überraschend schnellen und leichten Geburt. — Der Fall ist nur von Bedeutung insofern, als die gr. Monon. am 3. Tage p. p. relativ ganz verschwunden sind, d. h. unter 300 Zellen wurden keine gefunden. Innerhalb einer Woche ist auch in diesem Falle das Blutbild zur Norm zurückgekehrt. (Siehe Tab. 14.)

Nr. 15. Fall Schu., 31 jähr. I-para. — Anamnese: Pat. hatte 1914 einen Unfall; sie wurde von einem Wagen überfahren; damals *Milzexstirpation*. Seit jener Zeit Menstruation unregelmäßig. 1919 Nachoperation. 1920/21 Schwangerschaft, die ohne Beschwerden verlaufen ist. — Kleine, zierlich gebaute, recht lebhafte



Tabelle 14. Fall Ro.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.		Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen	
1. IV. 21	—	—	—	—	1,5	22	41,5	26	8,5	0,5	zerr. Polychromas.:	+ + +	Wehenstillstand	fieberfrei
3. IV. 21	—	—	—	—	—	14	44	36	5	1		+ + +		
4. IV. 21	15470	1	—	—	1	13	46	32	6	1		+ +	Partus	
5. IV. 21	11070	—	1	—	—	10	66	18	4	1		+ +		
6. IV. 21	9900	1	1,5	—	0,5	7,5	61	23	5	0,5	Polychromas.:	+ + +		
7. IV. 21	10600	—	5,5	—	1	13	62,5	18	—!	—		+ + +	steht auf	
9. IV. 21	15500	0,5	1	—	0,5	16,5	70	10	1,5	—		+ + + +		
11. IV. 21	16700	0,5	3,5	—	—	3,5	58,5	28	6	—		+ + +	entlassen	

Frau in knapp ausreichendem Ernährungszustand. Graviditatis mens VIII. — 1. Blutausstrich 2 Tage vor der Geburt, die unerwartet schnell spontan erfolgte; $2^1/_2$ Pfd. schwerer Knabe. 2. Ausstrich $1^1/_2$ Tage nach der Geburt. — Am 4. Tage des Wochenbettes klagte Pat. über Brust- und Leibschmerzen, am 6., 7., 8. Tage des Wochenbettes Durchfälle bis zu 5 Stühlen am Tag; Tenesmen. Dann Abnahme der Beschwerden. Erst vom 10. Wochenbettstage ab ist Pat. fieberfrei; am 15. Wochenbettstage verließ sie aus pekuniären und familiären Gründen die Anstalt.

Hämatologisch ist der Fall der *interessanteste aller* dem Verf. zur Beobachtung gelangten *Fälle*. *Auch sonst* kommt ihm eine *besondere* Bedeutung zu, als er, soweit Verf. bekannt, der *einzige bisher veröffentlichte hämatologisch untersuchte Kasus von Milzexstirpation in der Schwangerschaft* ist. Zunächst fällt die außerordentlich *starke* Leukocytose auf, die mit 48 000 *Leukocyten* im Kubikmillimeter den höchsten zur Beobachtung gelangten Zahlenwert aufweist. Dann die auffallend *starke Linksverschiebung*; die Stabkernigen erreichen Prozentwerte, die auch nicht entfernt von einem der vorangegangenen Fälle erreicht werden; *Jugendliche* werden bis 8,3% beobachtet; *Myelocyten,* das ist sehr wichtig, nur einmal 1%, ebenfalls nur einmal 1% Promyelocyten; *keine Myeloblasten*; *Reizformen nur* bis höchstens 2,5%. Starke, eine ganze Woche anhaltende Verminderung der Lymphocyten, dieser parallel eine Verminderung der großen Monon. Lebhafte Regeneration auch im roten Blutbild, die ihren Ausdruck neben der Polychromasie in dem Auftreten zahlreicher Normoblastenkerne findet. Am Entlassungstage, 15 Tage p. p., ist das Blutbild noch nicht zur Norm zurückgekehrt (s. Tab. 15).

Fall 16. Fall Schu., Else, 21 jähr. I-para. — Seitdem 15. Lebensjahre epileptische Anfälle; seit der Schwangerschaft keine mehr. — Die Geburt sollte am 20. IV. sein; Pat. kam an diesem Tage in die Klinik mit Herzkrämpfen und Erbrechen von grüngefärbtem Mageninhalt, kindliche Herztöne wurden nicht mehr gehört. Am 21. IV. *Kind* mit Sicherheit *abgestorben.* Bis zum 28. IV. wiederholtes Erbrechen von grüngefärbtem Mageninhalt. Am 27. IV. 6 Uhr p. m. Wehenanfang. — Am 28. IV. 10 Uhr 30 Min. a. m. Blasensprung; 11 Uhr 10 Min. a. m. Geburt eines 2320 g schweren und 50 cm langen macerierten Knaben. 11 Uhr 50 Min. a. m. Nachgeburt. 12 Uhr 15 Min. Blutausstrich. — Die ganze Zeit des Klinikaufenthaltes über kein Fieber.



Tabelle 15. Fall Schm.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr.M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
3. IV. 21	9 130	—	5,5	—	—	5	65,5	16,5	7,5	—	Polychrom.; anfänglich mehr, zuletzt wenig Normoblastenkerne; vorübergeh. basoph. Punktierung.	5. IV. Partus
7. IV. 21	32 350	—	—	—	8,5	40,5	35	9,5	6	0,5		39,7—40,4
8. IV. 21	48 050!	—	2	—	4	41,5	41,5	7	4	—		39,3—38,5
9. IV. 21	28 900	—	—	—	3	43,5	48	3,5!	2!	—		Brust- und Leibschmerzen . . . . . 37,8—38,5 / 38,4—39,7
11. IV. 21	27 800	1	1	1	3	39,5	41	9	4	0,5		Durchfall . . . . . 38,8—38,5
12. IV. 21	23 150	—	2,5	—	7	38,5	41,5	7,5	3	—		37,3—37,9
13. IV. 21	28 200	0,5	2,5	—	3	35	50,5	5	2,5	1		starke Leib- . . . 36,6—38,2
14. IV. 21	30 650	—	2	—	2	29,5	58	7,5	6	—		schmerzen . . . . 37,1—38,8
16. IV. 21	17 600	—	3	1 Prom.	1,5	25	43,5	21,5	5,5	1		fieberfrei
18. IV. 21	15 630	—	3	—	—	18	47,5	21,5	7,5	2,5		
20. IV. 21	19 970	1	2,5	—	—	14,5	53	19,5	9	0,5		

Blutbefund: weicht nicht sonderlich von den früheren Befunden ab. Auffallend ist die starke Neutrophilie und der rapide Sturz und ebenso schnelle Ausgleich der Lymphocyten. (Siehe Tab. 16.)

Tabelle 16. Schu., Else.

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
21. IV. 21	—	—	7	—	—	3,5	60,5	23,5	5,5	—	Polychr.: ++	Kind +
28. IV. 21	22850	—	0,5	—	0,5	16	71,5	7,5!	4	—	Hgb.: 74,3	fieberfrei
29. IV. 21	—	1	4	—	—	11	46,5	27	10,5	—	Rote: 4620000	
2. V. 21	—	—	6,5	—	—	7	45	35	6,5	—	F. J. = 0,8	
											Polychr.: +++	

Nr. 17 und Nr. 18 *sind zwei Fälle von Eklampsie.*

Nr. 17. Fall Ma., 25jähr. II-para. — Die erste Schwangerschaft endete mit einer Fehlgeburt. — Jetzt: 3mal innerlich von der Hebamme, 4mal innerlich ärztlicherseits untersucht. Rechte Steißlage. — Am 23. IV. $5^1/_2$ Uhr a. m. Blasensprung; 6 Uhr a. m. Wehenbeginn. — Am 24. IV. $11^1/_2$ Uhr a. m. 1. *eklamptischer* Anfall, 12 Uhr 15 Min. p. m. 2. eklamptischer Anfall auf dem Transport in die Klinik; beschleunigte Geburt mit Kunsthilfe: Extraktion am Steiß; Zange; Episiotomie; Atonie; manuelle Placentarlösung. Das Bewußtsein wurde alsbald klar; keine Kopfschmerzen, keine Sehstörung; Amnesie für die Anfälle.

Wie wir aus dem Blutbild ersehen, geht die sehr starke Verschiebung unter der Geburt sehr schnell beträchtlich zurück. Noch am 7. Wochenbettstage starke Neutrophilie mit gleichzeitiger starker Verminderung der Lymphocyten und gr. Monon. Pat. hatte in diesen Tagen Differenzen mit dem Personal der Klinik, klagte über Kopfschmerzen und verließ am 8. Wochenbettstage auf eigene Verantwortung die Klinik. Die Beobachtung der Gesamtzahl ergibt in diesem Fall recht hohe Werte. (Siehe Tab. 17.)

Nr. 18. Fall Bi.[1]), 26jähr. I-para; wurde am 18. IV. früh um 2 Uhr in die Klinik eingeliefert, nachdem sie draußen ein Mädchen spontan aus linker Hinterhauptslage entbunden hatte. Um 8 Uhr früh erster *eklamptischer* Anfall, bis mittags um 12 Uhr 6 weitere Anfälle. 12 Uhr 15 Min. 1. Blutausstrich. Dann 500 g Aderlaß; Narkotica. Klinisch schweres Krankheitsbild. Im Wochenbett

[1]) Verfasser, l. c. S. 396.

Tabelle 17. Fall Ma. (Eklampsie.)

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr.M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkungen
25. IV. 21	21300	—	—	—	—	35	47	14,5	3,5	—	Zerr. Polychromasie: + +	
26. IV. 21	11900	—	1,5	—	—	15,5	63	13,5	6	0,5	+ + +	37,5—36,9
27. IV. 21	14190	—	—	—	—	13,5	64	16	7,5	—	+ + +	fieberfrei
29. IV. 21	23150	1	1,5	—	—	10	67	13	6,5	1	+ + +	36,4—36,5 36,8—38,0 am 30. IV. 21
2. V. 21	36250	—	—	—	0,5	17	72,5	8	1,5!	0,5	+ + + +	37,8—38,0 am 1. V. 21 40,2—38,2 am 2. V. 21
3. V. 21	26750	—	—	—	0,5	12,5	78	6!	2,5	0,5	+ + +	37,5—37,0

vom 21.—25. IV Urinbeschwerden. Zwischen 21. und 22. IV. schießt die Milch ein. Blutausstrich außer dem 1. stets um $5^1/_2$ Uhr abends, d. h. kurz nach dem Stillen und 1 Stunde vor dem Abendbrot.

Auch hier fällt die außerordentlich hohe Gesamtzahl auf; ferner die sehr starke Linksverschiebung, die bis in die Jugendlichen geht, jedoch auch hier noch keine Myelocyten; die starke Reizung des Blutbildes findet ihren Ausdruck im Auftreten von Promyelocyten und atypisch gekörnten gr. Monon. Zwischen dem *20. und 22.* liegt eine *Krisis*, die sich im *Blutbild* durch *Lymphocyten-Sturz* und *erneute* noch *stärkere Linksverschiebung* als zuvor kundtut. Gleichzeitig schoß die Milch ein; also ein deutlicher 2. Fall (l. c. Fall Nr. 6 und Tab. 6) von *Milchstauung und Blutbildverschiebung* und gleichzeitig dafür, wie *deutlich sich im Blutbild jede geringfügige Veränderung des genesenden Organismus bemerkbar macht.* Am Entlassungstage, dem 11. Wochenbettstage, ein fast normales Blutbild (Siehe Tab. 18).

Tabelle 18. Fall B. (Eklampsie.)

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerkung.
18. IV. 21	26300	—	0,5	—	3	21	49,5	19	7	—	Zerriss. Polychromasie: + +	
19. IV. 21	29750	0,5	1	—	1	26,5	51	17	3	—	+ + +	
20. IV. 21	28530	—	—	0,5 Prom.	—	33	52,5	7,5	6,5	—	+ + +	Leibschmerz.: 36,0 : 38,4
21. IV. 21	31050	—	2	0,5 Prom.	1	49	25	16	6,5	—	+ + + +	36,8 : 37,4
22. IV. 21	20950	—	2,5	—	1	23,5	39	27	7	—	+ + + +	Urin nur mittels Kathet. — fieberfrei
23. IV. 21	17500	—	—	1	1	26	27	28,5	16,5	—	+ + +	
25. IV. 21	19750	—	2	—	2,5	10,5	49,5	24	9,5	2	+ + +	steht auf
29. IV. 21	19400	—	8	—	—	8	56	25	8,5	—	+ +	entlassen

Nr. 19 Fall Me. und Nr. 20 Fall Krä. sind zwei Fälle von Sepsis.

Nr. 19. 24jähr. I-para; hatte am 19. VI. 1922 eine Frühgeburt eines $7^1/_2$ Monate alten abgestorbenen Kindes. Unvollständige Nachgeburt. Daher Ausräumung. Am nächsten Tage Fieber bis 40. — Am 21. VI. nochmals ausgeräumt; desgleichen am 23. zum 3. Mal. — Am 24. stieg die Temperatur auf 41 mit Schüttelfrost; 4. Ausräumung. Einlieferung ins Weißenseer Krankenhaus; bekommt Tenosin, Chinin. hydrochlor., Argochrom. — 26. VI. Schüttelfrost, Temperatur 41. — 27. VI. leichter Ikterus von Haut und Scleren. Abgang faulig stinkender Blutgerinnsel. Vorsichtiges stumpfes Curettement. Danach kein Schüttelfrost. — 28. VI. und folgende Tage schwerer septischer Allgemeinzustand. — 29. VI. Streptokokken im Blut nachgewiesen. Schmerzen in Muskeln und Gelenken beider Arme. Natr. salicyl., Argo-



chrom, Campher und Digitalis. — Ab 1. VII. zunehmender Verfall. — 6. VII. Exitus.

Das *Blutbild weicht gegen alle vorherigen Fälle sehr deutlich* ab durch die *ganz gewaltige* Linksverschiebung: *23%*! *Jugendliche, 6%*! *Myelocyten, bis zu 22%*! *Reizformen und ganz atypische Zellen.* Das rote Blutbild zeigt Normoblasten und Anisocytose. Die *Gesamtleukocytenzahl sinkt ab.* (Siehe Tab. 19.)

Tabelle 19. Fall Me. (Streptokokkensepsis.)

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
30. VI. 22	9 040	—	—	6	23	16	20	8	5	22	Polychr.; Normoblast., Anisocyt., wenig Poikilocytose	
1. VII. 22	5 700	1	—	4	14	25	30	14	1	11		
2. VII. 22	5 560	—	—	2	16	32	18	12	14	6		
3. VII. 22	5 200	—	—	3	16	32	25	13	6	5		Verfall
6. VII. 22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		Exitus

Nr. 20. Fall Krä., etwa 30jähr. V-para; 1 Kind lebt, 2 Fehl-, 1 Frühgeburt. — Jetzige Schwangerschaft war im 4. Monat, als am 11. Juni 1922 plötzlich Fieber, Wehenschmerzen, Fruchtwasserabgang und Blutung eintraten. 12. VI. Abgang der Frucht und Nachgeburt. — Fieber springt auf 39,6. Daraufhin Auskratzung. — 13. VI. mehrere Schüttelfröste; Fieber bis 40. — 14. VI. wieder reichliche Blutung, beiderseits Unterleibsschmerzen. Krankenhausaufnahme. Manuelle Entfernung retinierter Placentarstücke. Curettement. Starke Blutung, die auf Secacornin steht. Temperatur 40; schlechter Allgemeinzustand. Digipurat und Campher usw. — Ab 17. VI. septischer Allgemeinzustand; täglich Schüttelfröste. — 19. VI. Facies hippocratica. Im Blut Staphylokokken nachgewiesen. (Später Exitus.)

***Hämatologisch ähnelt dieser Fall dem eben beschriebenen Sepsisfall sehr.* Gleichfalls höchste Linksverschiebung; bis *16%*! Myelocyten (darunter bis 8% Promyelocyten, Myeloblasten); sehr viel Reizformen und atypische Zellen. — Anisocytose, Poikilocytose, Normoblasten, Polychromasie. — Sehr niedrige Gesamtleukocytenzahl. (Siehe Tab. 20.)**

Tabelle 20. Fall Krä. (Staphylok.-Sepsis.)

Datum	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Klin. Bemerk.
30. VI. 22	3 800	—	—	16	18	22	20	8	2	14	Anisocytose; Poikilocyt.; wenig Normoblasten	
1. VII. 22	3 640	—	—	8	14	18	30	4	8	18		Verfall
2. VII. 22	3 760	—	—	10	14	23	30	5	10	7		Einige Tage
3. VII. 22	3 650	—	—	3	9	26	33	10	5	14		später †

Nr. 21. Fall Gr. sei eine kleine Ergänzung zu den Sepsisfällen. — 21jähr. I-para; mehrmals untersucht. Metreurynter eingelegt. Wendung nach Braxton-Hicks. Manuelle Placentarlösung. 900 g Blutverlust. Heiße Alkoholspülung. — Am 10. Tage p. p. Fieberanstieg auf 39, dann Schwankungen zwischen 37 und 40; keine Schüttelfröste. — Am 26. III., dem 41. Krankheitstage, 1. Blutausstrich, kein Fieber mehr. Pat. steht am 9. IV. auf und wird am 13. IV. entlassen.

Es soll dieser Fall die schöne Blutbildkurve in der Rekonvaleszenz nach Puerperalfieber veranschaulichen und nochmals hervorgehoben werden, wie *scharf*



die beiden Sepsisfälle aus dem Rahmen der anderen herausfallen. Auch hier in der Rekonvaleszenz mindestens Normalprozentzahlen, zuletzt sogar Hyperkompensation der Eosinophilen und Lymphocyten. (Siehe Tab. 21.)

Tabelle 21. Fall Gr. Puerperalfieber = Rekonvaleszenz.

Datum	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.	Reizf.	Dick. Tr.	Sonstiges	Klin. Bem.
26. III. 21	—	3	—	—	11	67	16	3	—	Polychromasie: + +	Anisoc. u. Poikilocyt.	37 — 37,6
28. III. 21	—	2	—	—	14	56	24	4	—	+	Anisoc. u. Poikilocyt.	36,6 — 37,6
31. III. 21	1	3	—	—	10	55	25	6	—	+ +	weniger Poikilocyt.	fieberfrei
4. IV. 21	—	6	—	—	2	58	26	8	—	+ +	nur Anisocytose	fieberfrei
8. IV. 21	—	4	—	—	4	40	48	4	—	+	weniger Anisocytose	fieberfrei
11. IV. 21	—	10	—	—	4	36	48	2	—	+	keine Anisocytose	
13. IV. 21	—	—	—	—	—	—	—	—	—			entlassen

Fassen wir die *Ergebnisse* aus den vorstehenden Tabellen zusammen, so können wir folgendes sagen:

I. In bezug auf die Veränderungen des Differentialleukocytenbildes:

1. Die *Basophilen* zeigen kein besonderes Verhalten.

2. Die *Eosinophilen* sind meist schon kurz vor, immer am Tage der Geburt — mindestens relativ — verschwunden, treten meist am 2. Tage p. p. wieder auf und erreichen schnell die normalen Prozentwerte; sie werden zumeist noch weiterhin überkompensiert und bleiben in der 2. Woche des Wochenbettes auf normaler Höhe.

3. Die *Lymphocyten* zeigen unter der Geburt eine deutliche Verminderung, häufig sogar einen ausgesprochenen Sturz; sie erholen sich im Wochenbett für gewöhnlich schnell, nicht selten sogar unter vorübergehender Überkompensation bis aufs Doppelte der Normalzahl. Bei starker Stauung der Milch in den Brüsten beobachtet man einen abermaligen Sturz der Lymphocyten; und eine sehr rasche Erholung derselben, sowie die Milch eingeschossen ist.

4. Die *großen Mononucleären* oder Monocyten zeigen in ihrem Verhalten, bis auf nur wenige, abweichende Fälle, auffallenden Parallelismus mit dem der Lymphocyten.

5. Die *Neutrophilen* zeigen unter der Geburt eine deutliche Linksverschiebung, die die höchsten Grade erreicht bei Erstgebärenden ohne sonstige Komplikationen, Milzexstirpation, Eklampsie, Sepsis. Und zwar in dieser Reihenfolge steigend. Besonders die Sepsis hebt sich scharf von allen anderen Komplikationen ab durch sehr hohe Prozentwerte in den Rubriken der Jugendlichen (23%) und Myelocyten (16%). — Die Linksverschiebung zeigt im Wochenbett deutliche Tendenz zu schneller Rückkehr zur Norm, die am 5.—7. Wochenbettstage auch gewöhnlich erreicht ist. Auf jede geringfügige Störung des Wochenbettsverlaufs reagieren die Neutrophilen prompt. *Sie zeigen nicht selten den Beginn einer solchen Störung früher an als sonst irgendeine klinische Beobachtung.*



Ihre kurvenmäßige Verfolgung gestattet im Zusammenhang mit der sonstigen klinischen Beobachtung prognostische Schlüsse.

II. In bezug auf die Bedeutung der kurvenmäßigen Beobachtung des Differentialleukocytenbildes für die Praxis:

Ganz kurz zusammengefaßt läßt sich sagen:

Ein bestimmtes einheitliches, als physiologisch anzusehendes Durchschnittsblutbild für das Puerperium gibt es nicht. Jeder Fall ist ganz individuell zu betrachten. *Für alle aber gilt:* Unter der Geburt gewöhnlich eine neutrophile Linksverschiebung, zuweilen mit sehr hohen Prozentzahlen (49,5%) der Stabkernigen; gleichzeitig Verschwinden der Eosinophilen, Abfall der Lymphocyten, manchmal mit ausgesprochenem Sturz; Abfall der großen Mononucleären. — Vom 2. Wochenbettstage an deutliche Tendenz des Blutbildes, sich nach rechts zur Norm zurückzuverschieben. *Setzt diese Rückverschiebung nicht ein, oder bekommt sie auf dem Wege der Rückverschiebung eine stärkere abermalige Inversion nach links, so ist eine Störung im Anzug. Die Schwere der Störung ergibt sich aus dem abermaligen Verschwinden der Eosinophilen und Absinken der Lymphocyten und ganz besonders aus der Verschiebung innerhalb der Neutrophilen: aus dem Steigen der Prozentzahlen der Stabkernigen, dem Auftreten und Steigen der Zahlenwerte der Jugendlichen, zuletzt der Myelocyten. Nehmen die Jugendlichen und Myelocyten immer weiter zu, sinken die Lymphocyten und Gesamtzahlen ständig weiter, so ist die Prognose als infaust zu stellen.*

Septische Erkrankungen unterscheiden sich von sonstigen puerperalen Infektionen durch *besonders hohe Prozentzahlen der Jugendlichen und Myelocyten, sowie durch sehr zahlreiche Reizformen und atypische Zellen.*

Die Ergebnisse meiner Arbeit, die sich im wesentlichen mit den gründlichen Untersuchungen früherer Autoren decken, zeigen, daß die Ergebnisse der *Arneth*schen Kernverschiebung auch mit der sehr viel einfacheren *Schilling*schen Methode zu erzielen sind, die darüber hinaus die Befunde in den anderen Zellklassen mitbewertet. Ich glaube, *diese Methode dem Praktiker daher besonders empfehlen zu können.*

Versuchen wir nun eine *Erklärung* für das beobachtete Verhalten der Leukocyten zu geben, so müssen wir sagen: Präzise fassen können wir die Ursache nicht. Hinsichtlich der zahlreichen Erklärungsversuche vgl. die Originalarbeit. Über eine Arbeit aus allerjüngster Zeit von *Perazzi:* „Ursache der Veränderungen im Gestationszustande" heißt es in dem Referat der Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **49**, 59. 1919: „P. findet dieselben Blutveränderungen, wie sie im puerperalen Zustande des Menschen beschrieben worden sind, bei Experimenten am Kaninchen, denen er Placentargewebe in die Bauchhöhle injizierte. Er gibt folgende Erklärung: In der Gravidität gelangen toxische Substanzen und Fermente ovulärer Herkunft in den Kreislauf, die die Veränderungen ver-

anlassen, während unter der Geburt direkt Leukocyten in die Zirkulation geraten, die vorher an Gefäßen der Uteruswand adhärent waren und durch die Wehen mobilisiert werden." — Es scheint, als rufe eine Autointoxikation durch Abbau irgendwelcher toxischer Eiweißstoffe in der Hauptsache die Schädigung hervor. Dazu kommen als kumulierende Faktoren der Einfluß der Uteruskontraktionen und der Tätigkeit der übrigen Muskulatur unter der Geburt; ferner der psychische Einfluß sowie die hormonalen Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion, vielleicht auch bakterielle Infektionen. — Aus der Blutbildkurve gewinnt man doch stark den Eindruck, als setze die toxische Schädigung nur sehr kurze Zeit vor der Geburt und gleich energisch ein, erreiche schnell unter der Geburt ihren Höhepunkt, um dann nach der Geburt nicht mehr wirksam zu sein. *Dieses Etwas, das diese Schädigung auslöst, ist offenbar das Etwas, das überhaupt die Geburt auslöst.* Und dieses Etwas, das bewirkt, daß gerade zu der bestimmten Stunde die Geburt stattfindet, ist uns nicht bekannt. Lösen wir dieses Rätsel, so wird uns auch fraglos die Ursache der Blutveränderung klar werden. Der Weg dahin scheint gewiesen durch die feinsten chemischen oder kolloidchemischen Veränderungen im Organismus, die aufzudecken die Medizin ja erst in der allerjüngsten Zeit bemüht ist.

(Aus dem kommunalen Krankenhaus Provisoriska Sjukhuset, Stockholm.)

Beiträge zur Klinik der Pneumonia crouposa. Zur Frage eines Konstitutionalismus des Pneumonikers.

Von

Dr. J. Tillgren,

Chefarzt, Privatdozent der inn. Medizin.

(Eingegangen am 15. November 1922.)

Bei einer so einheitlichen und ausgeprägt kontaktinfektiösen Krankheit wie die Lungenentzündung ist es eine auffallende Tatsache, daß die Epidemien selten vorkommen und eine sporadische Erkrankung die Regel ist. Wenn dies auch bei der letzten Dezennien-Anschauung über insensible Immunisierung nicht befremdend wirkt, so ist es doch eine Aufgabe zu untersuchen, ob möglicherweise dispositionelle Momente dabei mitwirken.

Die Frage von einer besonderen Konstitution beim Pneumoniker ist von den Autoren verschieden beantwortet. *Menetrier* et *Stevenin* sagen 1920: „Depuis Hippocrate on a souvent insisté que la Pneumonie frappe souvent des sujets robustes“, *Staehelin* 1914 dagegen: „Über das Wesen der Disposition wissen wir gar nichts“. *Aufrecht* definiert (1919) eine Disposition, „d. h. eine besondere, konstitutionelle, *in ihrem Wesen noch nicht näher zu erklärende* Veranlagung, in deren Folge einzelne Individuen anderen Individuen gegenüber sich weniger widerstandsfähig gegen die Einwirkung von Schädlichkeiten besonders bakterieller Art erweisen“. *Strümpell* findet (1904): „Disposition unverkennbar, aber Abhängigkeit von Konstitution nicht sicher.“

Der groß angelegte Versuch von *Eppinger* und *Hess*, nach den autonomen und sympathischen Nervensystemen die Konstitutionen auf zwei Linien zu verteilen, hat zwar nicht alle Hoffnungen erfüllt. Man muß jedoch zugeben, daß eine Revision von manchen Krankheiten und Symptomenkomplexen mehr Klarheit und viele neue Gesichtspunkte gebracht hat.

Ich will nur an die Bradykardie und Hypersekretion erinnern, die man beinahe regelmäßig bei Ulcus ventriculi findet und welche oft so auffallend sind, daß sich bei erstem Anfühlen des Pulses die Diagnose vermuten läßt. Einige Tatsachen aus der Morbiditätsverteilung der Pneumonie können vielleicht für diese Krankheit auch ein An-



nähern an die Vagotonie andeuten. Die schon genannte alte und täglich bestätigte Erkenntnis, daß öfters robuste männliche Individuen erkranken, tritt statistisch darin hervor, daß in den kräftigen männlichen Altersgruppen zwei- bis dreimal soviel Individuen erkranken als in den entsprechenden weiblichen (*Israel-Rosenthal*). Auch sind die Pneumonien bei Kindern selten im Vergleich mit den Bronchopneumonien. Die Angabe von einer höheren Morbidität des Landes mag dagegen zunächst im Sinne der intensiveren Durchseuchung der Städte verwertet werden, welche dadurch vollständiger immunisiert werden.

In einem Materiale von 70 Pneumonien, die während der letzten zwei Jahre in meinem Krankenhause aufgenommen sind, habe ich zuerst einige Beobachtungen über die Pulszahl und bei Möglichkeit auch die Ventrikelsekretion durchgeführt. Die zahlreichen (bzw. 12) Empyeme, sowie die hohe Mortalität, 16 Fälle[1]) zeigen, daß es sich um einen ernsten Genius Morbi handelte. Für die Diagnose habe ich einen größeren Block mit Bronchialatmen, Gallertauswurf ohne Tuberkulose bei im übrigen typischem Krankheitsverlauf verwertet. Bei der jetzigen Influenza-Durchseuchung war eine hohe Leukocytose oft in positivem Sinne ausschlaggebend, in einer Reihe von Fällen hat die Sektion oder die Röntgenuntersuchung zur Bestätigung der Diagnose beigetragen. Eine Spezialdiagnose nach den drei Gruppen, die beim Rockefeller-Institut unterschieden werden, ist mit den von dort bezogenen diagnostischen Sera vorgenommen worden. Nach Mäusenpassage und Reinkultur in Ascitesbrühe habe ich die Agglutination nach den üblichen Vorschriften ausgeführt. Dabei bekam ich in 4 Fällen Ausflockung mit Serum der 2. Gruppe, in 2 Fällen mit der 1. Gruppe. Diese Zahlen repräsentieren also nur sporadische Fälle von dem Materiale und wäre es gut gewesen, gleichzeitig Schutzversuche an Mäusen zu haben. Sie bilden doch, diese Versuche, die erste Bestätigung, daß in Schweden dieselben Pneumokokkentypen Pneumonia crouposa erzeugen, wie in Deutschland und in den Vereinigten Staaten Nordamerikas.

Die neuen Forschungen über Pneumonie-Pneumokokken und atypische Pneumokokken haben ja schon viel Licht auf die Infektionsfrage geworfen, die Autoinfektionstheorie endgültig weggeschaffen, die gesunden Bacillenträger aufgedeckt, die Hypersensibilität der schwarzen Rasse festgestellt usw. In einer früheren Publikation habe ich die Supermorbidität der Einjährigen-Rekruten im Vergleich mit älteren Jahresklassen auf eine Hypersensibilität der ersteren für einen durch repetierte Menschenpassagen veränderten Virus bzw. auf eine Immunisierung der Älteren bezogen. Noch sind viele Probleme un-

[1]) Sämtliche Fälle, auch die moribund eingelieferten.



gelöst, z. B. das der Rezidiven. Vielleicht gibt es auch, wie oben angedeutet, ein Platz auch für dispositionelle Momente.

Eine Untersuchung solcher Momente an schon Kranken führt natürlicherweise mit sich, daß die Symptome der vorhandenen Krankheit sich mit den Teilphänomenen des eventuellen Konstitutionalismus vermischen. Es ist folglich sehr wünschenswert, eine solche Untersuchung mit Beobachtungen an Gesunden zu komplettieren, die eine oder mehrere Erkrankungen (hier Pneumonien) durchgemacht haben.

Die Pulsfrequenz wird bei gewissen Infektionskrankheiten, z. B. Typhus abdominalis und Influenza, als charakteristisch, d. h. in diesen Beispielen langsam, angesehen. Bei der Pneumonie wird die Pulszahl im allgemeinen als beschleunigt angegeben, folgt im ganzen dem Steigen der Temperatur, bei unkomplizierten benignen Fällen ca. 100 bei 40°, gegen 120 bei 41° (*Israel-Rosenthal*). *Aufrecht* findet, daß die Respiration immer eine verhältnismäßig größere Steigerung erfährt als der Puls, sowohl vor den wahrnehmbaren physikalischen Zeichen wie nach dem Abfalle der Temperatur. Eine Tachykardie von 120, besonders wenn initial, ist allgemein als prognostisch ungünstig angesehen. Daneben ist von älteren Autoren eine signifikative präkritische Pulsverlangsamung beschrieben. Eine Bradykardie, deren Ursache in einem Herzblock zu suchen ist, kommt bekanntlicherweise nicht selten vor. Ich habe in den Tabellen die Pulszahlen im Verhältnis zu den Temperaturzahlen angegeben. In unseren Temperaturtabellen entsprechen folgende Zahlen einander, und zwar 37° = : 80 Schläge, 38 = : 100, 39 = : 120, 40 = : 140 bzw.

Nach diesem Schema sind die Zahlen eingeführt, so daß die Ziffern unter die Horizontallinie einen um so viele Schläge langsameren Puls angeben, als ihre Frequenzzahl in Treppenstufen unter der gleichzeitig gemessenen Temperatur liegt, und bzw. oben. Die Zahlen sind ungefährliche Mittelzahlen, wenn sie nur auf einzelne Beobachtungen gegründet sind, ist dies angegeben. In der ersten Kolumne sind die Zahlen während der Fieberperiode angegeben, in der zweiten diejenige nach dem Abfalle der Temperatur gemessenen. Wie sogleich in die Augen fällt, zeigen die Ziffern der ersten Kolumne eine durchgehend langsamere Pulszahl als die entsprechenden Ziffern der (oft recht hohen) Temperatur. Nur 3 Fälle zeigen Erhöhung, darunter waren 1 Kind und 2 70jährige. Nach dem Temperaturabfalle sind auch die meisten beobachteten Fälle (die Todes- und im allgemeinen auch die Empyemfälle weggefallen) pulslangsamer, viele sind doch im Gleichgewicht mit der Temperatur, während eine Minderzahl pulserhöht erscheint. Von den 10 Fällen mit einer Pulserhöhung über die Temperaturkurve während der Konvaleszenz waren 3 Kinder, 3 Exsudatfälle, bei 1 ist ein systolisches Geräusch des Herzens beobachtet, 2 sind schließlich Achyliker (siehe unten). In meinem Materiale findet also in dem ziemlich

willkürlich gewählten Vergleich mit der Temperatur keine allgemeine Beschleunigung des Pulses statt. Während der Fieberperiode ist das Gegenteil der Fall, und auch die Konvaleszenz zeigt eine Verschiebung, wenn auch eine geringere, nach der bradykardischen Seite. Einerseits mag man die oft recht großen Belastungen bedenken, die eine akute Pneumonieinfektion für den Organismus und das Herz bedeutet, welche auch in mehreren Hinsichten nach der Krise hervortreten. Andrerseits sieht man auch den Wert von komplettierenden Beobachtungen an gesunden Pneumonikern ein, wenn man eine Vagotonie in der Pulszahl suchen will. Die Konvaleszenten lassen sich inzwischen höchstens einige Wochen im Krankenhaus zurückhalten.

In 24 Fällen habe ich die Magensaftsekretion während der Konvaleszenz untersucht. Binnen einiger Wochen nach dem Fieberfalle wurde ein Ewalds Probefrühstück gegeben und in dem darauf erhaltenen Mageninhalt Salzsäurezahl und Totalacidität sowie die Totalmenge nach *Mathieu-Remond* bestimmt. Die HCl- und Aciditätszahlen sind in die Tabelle eingeführt und erweisen, daß in der Konvaleszenz von 20 Pneumonikern freies HCl sich fand, oft von bedeutender Acidität[1]). Nur in 4 Fällen ist Fehlen von HCl konstatiert worden mit 5 bzw. 7, 9 und 13 Totalacidität. Einer von ihnen, der ein 57 jähriger Mann war, hatte schon 4 mal Pneumonie und seit 1 Jahre seine Magensymptome, der zweite war Luetiker, der dritte 65 jährig. Von einem gewissen Interesse ist der Vergleich mit den Pulszahlen, 2 zeigen in der Konvaleszenz erhöhte Pulsfrequenz, was nur in zwei von sämtlichen HCl-Fällen eintraf. Ich will dies mit der Bradykardie und Hypersekretion bei Ulcus ventriculi vergleichen. Es ist bei dem ersten Überblick dieser Zahlen recht auffallend, daß in 32 Fällen von 36 nach einer so eingreifenden Fieberkrankheit, wie es die akute Lungenentzündung ist, die Magensekretion mit freiem HCl besteht. Bei der zwar länger ausgedehnten Krankheit Typhus abdominalis ist die Achylie ein gewöhnlicher Befund, in der Rekonvaleszenz kommt regelmäßig die Salzsäure zurück (*Thaysen* und *Wegge*). Eine Untersuchung von Pneumonikern in freiem Intervall sowie auch von der Pneumoniemorbidität der Ulcuskranken und Hypersekretionen wäre inzwischen von komplettierendem Werte für die Vagotoniediagnose.

In 9 Fällen wurden (1—4 Wochen nach dem Temperaturabfalle) Serienuntersuchungen nach Injektion von 0,5—1 mg Adrenalin (1 : 1000-Lösung) über Blutdruck, Blutzucker (8 Fälle) und Leukocytose gemacht. Außer gelinden oder mäßigen Steigerungen der

[1]) Bei der Korrektur kommen noch teils 10 untersuchte Fälle von Pneumonia crouposa hinzu (teils 2 vorher im Serafimerlazarett von mir untersuchte Fälle mit gutem HCl-Gehalt), nach obigen Regeln gesammelt (aus 15 Fällen, mit 7 Todesfällen) folgende HCl- und Aciditätszahlen: 30 : 50, 6 : 20, 30 : 50, 20 : 40, 15 : 46, 20 : 30, 0 : 20, 20 : 30, 26 : 44, 24 : 48, also nur 1 Grenzfall, und dies ein Kind.



Werte von Blutzuckergehalt und Leukocytenzahl ist der auffallend geringe Einfluß auf den Maximalblutdruck zu bemerken. Während der ersten Stunde (6 Messungen) veränderte sich der maximale Blutdruck von 130 bis auf 150 (Nr. 39), von 130 bis 150 (Nr. 826,) von 125 bis 150 (Nr. 847), von 120 bis 130 (Nr. 848), von 135 bis 130 (also Senkung, Nr. 934), von 120 bis 125 (Nr. 1002), von 130 bis 140 (Nr. 1017), bis 145 (vorherige Messung fehlt bei Nr. 576), von 145 bis 225 (bei Nr. 109). Es erweist sich folglich von der Adrenalininjektion nur in 1 Falle ein größerer Einfluß mit Blutdrucksteigerung, in den übrigen 8 Fällen (und bei der Korrektur noch 3 zukommende) nur unbedeutende oder fehlende Steigerung, also mit der Vagotonie-Sympathicotonie-Theorie übereinstimmend in der Hinsicht, daß eine vermehrte Sympathicusirritabilität fehlt, wenigstens während der Konvaleszenz (vgl. auch *K. Dresel* in Kraus-Brugsch Handbuch).

Der große Magen-Lungen-Herz-Nerv, N. vagus, hat bekanntlich mehrfache Beziehungen zur Lungenpathologie. Wenn beide Vagi abgeschnitten werden, erkrankt das Versuchstier regelmäßig an *Bronchopneumonie*, von dekliven Teilen ausgehend und mit deletärem Verlauf. Andrerseits hat man für die ausgeprägt vagotone Krankheit Asthma bronchiale einen Bronchialmuskelkrampf als pathogenetischen Faktor angesehen. Versucht man einen Zustand von vermehrtem Vagustonus in den Lungen für eine pneumonische Konstitution zu verwerten, kann man sich auch auf gewisse Daten aus der experimentellen Pathologie berufen. Die Insufflationspneumonie von *Lamar* und *Meltzer*, welche zum erstenmal in der langen Geschichte von der experimentellen Pneumonie eine zuverlässige Technik repräsentiert, ist den Autoren nach auf dem springenden Punkte gegründet, daß die kleinen Bronchien mit wässerigem Substrat gefüllt werden und dadurch als Keimzentra für das Virus dienen. Es ist nun denkbar, daß ein Vagustonus dabei durch die erforderliche Raumeinschränkung oder durch andere Faktoren einen dispositionellen Faktor bildet.

In einigen Fällen habe ich während der Konvaleszenz *Wassermann*-Reaktion auf die Sera ausgeführt, eine Untersuchung, die also mit den vorigen nichts zu tun hat, die ich aber mit einigen Worten erwähnen will. Bei einer früheren Untersuchung auf Rekonvaleszentensera nach Influenza (Läkartidningen 1918) habe ich in ca. 10% eine positive Reaktion erhalten. Diese Reaktionen könnten auf vorheriger luetischer Infektion, vielleicht durch die akute Infektion aktiviert, beruhen, ich fand aber keine Lues in den betreffenden Krankengeschichten. Bei fortgesetzten Untersuchungen (1920) fand ich ferner auch Fälle, welche, zuerst negativ, nachher die Reaktion positiv bekamen, und in denen diese schließlich wieder abklang. Ich habe von Helsingfors soeben erfahren, daß Prof. *Streng* auch positive Reaktion nach Influenza beobachtet hat.



Pneumonie-Fälle.

Nr. Jahr.	Name	Alter	Duration	Leukocytose	WaR.	Magensaft		Puls		Komplikationen usw.
						Acidität	Gesamtmenge	Fieber	Konvaleszenz	
567 /1919	S.	10	8+	—		—	—	$\overline{10}$	$\underline{40}$	Empyema
576 /1919	P.	38	9	47.600	÷ 1. 4. 7	66:79	140 cc	$\overline{30}$	$\overline{10}$	Adrenalin
593 /1919	L.	38	5+	16.400		—	—	$\overline{30}$	—	Delir. tremens
627 /1919	F.	43	15	12.200		—	—	—	—	
654♀/1919	F.	45	14+	—		—	—	$\overline{20}$	$\overline{20}$	
700 /1919	K.	35	8	—		—	—	$\overline{30}$	—	+³)
826 /1919	O.	19	3	12.000		25:35	230 cc	$\overline{15}$	kongruent	Adrenalin
847 /1919	L.	34	5+	10.400	÷ 5.14 schwach 12	27:40	120 cc	$\overline{10}$	kongruent	Adrenalin
848♀/1919	L.	11	5	19.600	÷ 8.20	3:23	170 cc	$\overline{10}$	kongruent	Adrenalin
881♀/1919	L.	16	8	15.000		—	—	$\overline{20}$	$\overline{20}$	+ Meningitis
886♀/1919	L.	50	6	43.600		—	—	$\overline{30}$	—	+ Empyema
925 /1919	L.	38	6	14.700		—	—	$\overline{40}$	—	{ Pn. 1 mal + bilat.
934♀/1919	Ch.	45	4	23.300	÷ 9.15.21	22:60	150 cc	$\overline{15}$	kongruent	Adrenalin
937♀/1919	H.	27	10	21.800	÷ 4.14	18:40	160 cc	$\overline{15}$	kongruent	
946 /1919	S.	43	10+	14.000		—	—	$\overline{30}$	—	Empyema
1002 /1919	L.	11	3	10.400		18:45	185 cc	$\overline{20}$¹)	$\overline{10}$	Adrenalin
1017 /1919	L.	22	8	10.100		42:60	90 cc	$\overline{30}$	$\underline{10}$	Adrenalin
1022 /1919	L.	44	9	—		—	—	$\overline{20}$ kongruent	—	+ bilateral
1032 /1919	A.	74	2+	18.500		—	—	kongruent	—	+ graurote
4 /1920	K.	48	7	15.000	+ 3 ÷ 12.22²)	12:37	225 cc	$\overline{40}$	$\overline{20}$	Absceß mit Pneumonie
16 /1920	L.	35	25	34.000		—	—	$\overline{30}$	—	Empyema
24♀/1920	A.	70	5	32.000		—	—	kongruent	kongruent	+ Resolution
25♀/1920	O.	30	8	24.000	÷ 22	—	—	$\overline{5}$	$\underline{10}$	Systol. Geräusch
39♀/1920	H.	20	6	18.500	÷ 15	12:30	175 cc	$\overline{10}$	kongruent	Adrenalin
44♀/1920	H.	40	7	16.100	÷ 14	29:53	135 cc	$\overline{40}$	$\overline{15}$	Benigne Hypertonie
49 /1920	S.	36	8	18.100	÷ 18.25	40:58	245 cc	$\overline{20}$	$\overline{10}$	
78 /1920	G.	25	7	20.800	÷ (—2)	:9	200 cc	$\overline{20}$	$\underline{10}$ kongruent $\overline{10}$	1918 luet. Meningitis, Achylie
85 /1920	A.	80	19	17.000		—	—	$\overline{20}$	—	Empyema
95 /1920	F.	16	10	anfangs 5.800	÷ 8²)	—	—	$\overline{40}$	$\overline{10}$	Empyema
109 /1920	L.	21	3	8.300		12:30	200 cc	$\overline{30}$	$\overline{15}$	Adrenalin
142♀/1920	A.	46	1	—		—	—	$\overline{30}$¹)	—	+
162 /1920	A.	48	5	26.000		—	—	$\overline{20}$	kongruent	
225 /1920	L.	43	2	—		—	—	$\overline{30}$¹)	—	+ Gangrän
392 /1920	G.	25	5	12.700	+1 + ÷ 4.6 ÷ 9	—	—	$\overline{20}$	$\overline{20}$	Lues recens
393 /1920	K.	55	7	17.000	÷ 14.16	—	—	$\overline{20}$	$\overline{10}$	
400♀/1920	W.	65	7	22.500	÷ 11.20	—	—	$\overline{20}$¹)	—	
462♀/1920	A.	56	8	17.000		—	—	$\overline{30}$	$\overline{10}$	
548 /1920	B.	57	5+	16.100		:7	100 ?	$\overline{10}$	$\underline{15}$	{ Pneumonie 4 mal Achylie, Sympt. 1 J.
574 /1920	L.	48	4+	—		—	—	$\overline{5}$	kongruent	
605 /1920	E.	39	9	24.800		—	—	$\overline{20}$	$\overline{10}$	
621♀/1920	N.	29	3+	8.800		—	—	$\overline{10}$	kongruent	
623 /1920	L.	39	7	—		—	—	$\overline{15}$	$\overline{10}$ $\underline{10}$	

¹) Einzelbeobachtung.
²) Krankheitstag.
³) + in der letzten Kolumne = tot.

Pneumonie-Fälle (Fortsetzung).

Nr. Jahr.	Name	Alter	Duration	Leukocytose	WaR.	Magensaft Acidität	Magensaft Gesamtmenge	Puls Fieber	Puls Konvaleszenz	Komplikationen usw.
649 /1920	O.	50	8	—		—	—	$\overline{10}$	$\overline{5}$ $\underline{5}$	
665 /1920	K.	18	6	—		—	—	$\overline{15}$	5 kongruent	Pneumonie 1 mal
722 /1920	L.	46	13+	5.200		—	—	$\overline{20}$	$\overline{10}$	Milzvergrößerung
817 /1920	K.	40	7+	18.500		20 : 50	170 cc	$\overline{30}$	kongruent	Pneumonie 1 mal
888 /1920	K.	38	7	13.000		13 : 32	180 cc	$\overline{30}$	$\overline{10}$	
913 /1920	L.	65	12	—		0 : 13	140 cc	$\overline{15}$	$\underline{10}$	Achylia
931 /1920	A.	58	7	14.000		36 : 46	140 cc	$\overline{40}$	$\overline{10}$ kongruent $\overline{10}$	Kind
988♀/1920	A.	12	6	—		—	—	20	—	Empyema
953 /1920	P.	46	6	10.900 8.000		—	—	$\overline{\overline{20}}$	—	†
9♀/1921	S.	10	8	11.800		—	—	$\overline{10}$	$\underline{10}$	Kind
76 /1921	S.	27	5	12.200		—	—	$\overline{20}$	kongruent	
171 /1921	J.	39	10	29.000		—	—	$\overline{10}$	$\overline{10}$	
185 /1921	N.	37	9	15.400		0 : 5	200 cc	$\overline{30}$	$\overline{5}$	Achylia
240♀/1921	B.	54	8	—		—	—	$\overline{40}$	$\overline{5}$	
355 /1921	F.	63	8	—		—	—	$\overline{20}$	—	Aethylismus
394♀/1921	C.	10	4	—		—	—	kongruent	$\underline{10}$	Kind
411♀/1921	N.	31	7	14.400 60.000		—	—	$\overline{20}$	$\underline{10}$	Empyema
413♀/1921	N.	33	10	14.800		—	—	$\overline{15}$	—	†
419 /1921	J.	65	7	—		—	—	$\overline{15}$[1]	—	† denselben Tag
424♀/1921	F.	40	6	12.800		—	—	$\overline{10}$ 10	—	†
438♀/1921	S.	24	4	—		—	—	$\overline{\overline{10}}$	—	†
440 /1921	G.	56	20+	15.600		—	—	$\overline{40}$ $\overline{10}$	—	†
480 /1921	B.	61	—	—		—	—	$\overline{20}$[1] $\underline{50}$[1]	—	† Kardiosklerose
431♀/1921	N.	22	ca. 8	7.200		11 : 35	225 cc	$\overline{10}$	kongruent und über	Exsudat
415♀/1921	L.	30	8+	8.600		11 : 28	137 cc	$\overline{40}$	$\underline{10}$	Exsudat
453♀/1921	O.	17	10	17.000		9 : 28	300 cc	$\overline{5}$	kongruent	
450 /1921	F.	26	5	13.200		5 : 18	240 cc	$\overline{30}$	$\overline{5}$ kongruent	
463 /1921	L.	32	16+	24.000		—		$\overline{25}$	—	Empyema

Man könnte nun diese Reaktion als eine postpneumonische vermuten (es gibt in der Literatur positive WaR. bei Pneumonie beschrieben). In meinen 15 (und in den bei der Korrektur noch dazukommenden 8) Fällen fand negative WaR. statt, nur bei 1 Patienten mit Lues recens (Nr. 392) fand ich zuerst positive Reaktion, nachher relative Hemmung und schließlich ganz negative Reaktion. Nr. 4 zeigte positive Reaktion während des Fiebers. Das passagere Auftreten der Luesreaginen ist zunächst mit dem Aktivieren der WaR. durch z. B. Milchinjektionen zu vergleichen. Die vielen negativen Reaktionen, 30 in 23 Fällen (die Tage nach dem Temperaturabfall sind in der Tabelle angegeben), sprechen also keineswegs dafür, daß eine postpneumonische positive WaR. so gewöhnlich ist, daß sie die Erklärung für meine positiven Reaktionsbefunde bei Influenza geben kann. Ich habe auch die positive Reaktion nach Influenza mit der bekannten positiven Reaktion nach Scarlatina verglichen.

[1]) Einzelbeobachtung.

Über die Stellung des Röntgenverfahrens in der klinischen Diagnostik und Prognostik der Lungentuberkulose.

Von

Dr. P. Wels.

(Aus der Medizinischen Klinik in Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Schittenhelm*].)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1922.)

Die Röntgenuntersuchung der Lunge hat zunächst das Ziel, über den augenblicklichen anatomischen Zustand des Organs Aufschluß zu geben. Mit der nach dem jeweiligen Stande der Technik bestmöglichen Annäherung an dieses Ziel erschöpfen sich naturgemäß die Ansprüche, welche an das Verfahren gestellt werden können. Die Verwertung der gewonnenen Aufschlüsse für die ärztliche Beurteilung einer Lungenkrankheit basiert wiederum auf Erfahrungen, die erst durch den Zusammenhalt des anatomischen Befundes mit den klinisch-biologischen Krankheitsäußerungen zu gewinnen sind. Die Beobachtung der letzteren erstreckt sich über einen mehr oder minder langen Zeitraum, während der Sektionsbefund nur über das anatomische *Endresultat* der Krankheit Aufschluß gibt. Bei einer Krankheit, welche meistens so ausgesprochen chronisch verläuft wie die Lungentuberkulose, ist der Wert des Obduktionsergebnisses daher für die Erkenntnis der anatomischen Krankheitsreaktionen ein begrenzter. Vor allem in denjenigen Fällen, welche an der Lungentuberkulose selbst ad exitum kommen, gibt der anatomische Befund oft nur über die letzte Periode des Krankheitsgeschehens Aufschluß, während die ursprünglichen anatomischen Produkte früherer Krankheitsepochen durch nachfolgende Gewebszerstörungen vernichtet und der autoptischen Beurteilung entzogen sind. Diese mit dem Fortschreiten der Krankheit einhergehenden Gewebszerstörungen setzen dem Bestreben, aus dem anatomischen Endeffekt die *Geschichte* der Krankheit abzulesen, ein Ziel. Nur die resistenteren im Verlauf der chronischen Lungentuberkulose entstehenden Produkte, vor allem derbes Bindegewebe und Kalkeinlagerungen bleiben regelmäßig erhalten und erlauben einen Schluß auf weiter zurückliegende histologische Reaktionsvorgänge, welche ein besonderes biologisches Verhältnis zwischen Krankheitsursache und Organismus voraussetzen und deshalb zur Zeit ihrer Ent-



stehung auch den klinischen Charakter der Krankheit mitbestimmten. Eingehendere Erfahrungen über die anatomischen Veränderungen in den einzelnen Epochen der chronischen Lungentuberkulose sind daher nur in den Fällen zu gewinnen, wo entweder eine fortgeschrittenere Tuberkulose anderer Organe oder eine interkurrente Krankheit den Tod herbeiführte. Das letztere gilt insbesondere für das anatomische Studium des tuberkulösen *Primärkomplexes* in der Lunge.

Diesen im chronischen Verlauf der Krankheit begründeten Schwierigkeiten der anatomischen Forschung kann bis zu einem gewissen Grade die in jedem Krankheitsstadium ausführbare Röntgen-Untersuchung abhelfen, wenn es dem Untersucher möglich ist, sich an bestimmte und leicht erfaßbare Richtlinien zu halten, welche aus den Schattenwahrnehmungen am Röntgenbild zu anatomischen Vorstellungen hinleiten. Solche Richtlinien sind naturgemäß nur mit Hilfe der physikalischen Grundlagen des Verfahrens zu gewinnen, welche auf das anatomische Objekt zu übertragen sind. Gehen wir hier von der bekannten Erfahrung aus, daß das dichteste Gewebe wegen seiner stärksten Strahlenabsorption auch den dichtesten Schatten auf der Röntgenplatte hinterläßt, so ergibt sich, daß von allen unter dem Einfluß des Tuberkelbacillus und seiner Gifte neu entstehenden Gewebsbildungen das *Bindegewebe* die günstigsten Bedingungen für die röntgenographische Darstellung aufweist. Je übersichtlicher sich das neugebildete Bindegewebe in der Organmasse der Lunge anordnet, je weniger pathologische Produkte anderer Art hinzutreten, desto sinnfälliger stellen sich die Bindegewebsschatten im Röntgenbilde dar, desto einfacher sind sie demgemäß auch als pathognomonische Zeichen auszuwerten. Solche einfachen Verhältnisse liegen bei der isolierten Lungenphtise, welche nach der Nomenklatur *Petruschkys* der tertiären Tuberkulose zuzurechnen ist, *niemals* vor. Bei dieser Form der Krankheit bedingt das dauernde Hin und Her von Angriff und Abwehr und der im langen Verlauf des Leidens vielfach eintretende Wechsel des Durchseuchungswiderstandes eine große Mannigfaltigkeit des anatomischen Geschehens und somit eine gewisse Buntheit der Röntgenbilder. Die Bindegewebsschatten treten nur bei den verhältnismäßig seltenen rein cirrhotischen Formen mit solcher Deutlichkeit hervor, daß daraus ein sicherer Schluß auf den biologischen und klinischen Charakter der Lungentuberkulose gezogen werden kann. In den meisten Fällen aber spielen die röntgenologisch sinnfälligen Bindegewebsentwicklungen im Gesamtbild eine untergeordnete Rolle. Sie werden zum Teil verdeckt von den Produkten der proliferativen und besonders der exsudativen Umwandlung des Lungengewebes, welche zwar an Dichte dem fibrösen Bindegewebe nachstehen, es aber an Masse oft so sehr übertreffen, daß ihre Schattenbildungen auf der Röntgenplatte ganz und gar vorherrschen.



Gröbere und röntgenographisch sicher darstellbare Bindegewebsbildungen finden sich in solchen Fällen meistens in den oberen Lungenpartien, wo der tuberkulöse Prozeß am ältesten ist und dort bekanntlich oft besonders deutlich in der Umgebung von Kavernen. Die Schlüsse, die man aus dem Vorhandensein dieser röntgenologisch erkennbaren Bindegewebsbildungen ziehen darf, beschränken sich oft auf die Feststellung lokaler Heilungsvorgänge. Für die immunbiologische und klinische Gesamtbeurteilung des Falles sind sie von keinem ausschlaggebenden Interesse.

Eine ganz andere Wichtigkeit kommt dem Bindegewebe beim *primären Komplex* der Lungentuberkulose zu. Hier ist die Bindegewebsentwicklung in dem zum ersten Ansiedlungsort der Bacillen gehörigen Lymphstromgebiet so ausgeprägt und erfolgt mit solcher Regelmäßigkeit, daß sie quantitativ als vorherrschend in diesen ersten anatomischen Reaktionen auf die Giftwirkung des eingedrungenen Virus angesehen werden kann. Der dauernde Durchfluß von Bacillen und ihren Toxinen durch die regionären Abflußwege der Lymphe aus dem primären Herd erzeugt schon nach kurzer Dauer die typische Bindegewebswucherung im Hilusgebiet, welche an Mächtigkeit die anatomischen Veränderungen am Ort der primären Läsion bei weitem übertrifft.

Wir verdanken die Feststellung dieser Tatsachen und besonders die Betonung ihrer Wichtigkeit für die Charakteristik der ersten auf die tuberkulöse Infektion folgenden Reaktionsperiode vor allem den Untersuchungen *Rankes*. In Anbetracht der Bedeutung, welche das regelmäßige Auftreten einer dichten Gewebsart in bestimmter regionärer Anordnung auch für die Röntgendiagnostik der Lungentuberkulose notwendigerweise haben muß, ist es zweckmäßig, auf die anatomischen Grundlagen etwas näher einzugehen.

Die primäre Ansiedlung der Tuberkelbacillen im Lungengewebe erzeugt einen kleinen pneumonischen Herd, welcher durch Wachstum per continuitatem und durch Anlagerung von Resorptionstuberkeln sich etwas vergrößert, meistens aber der Ausdehnung nach unscheinbar bleibt und sehr bald eine große Neigung zur Abkapselung zeigt.

Weit leichter auffindbar sind die zugleich im zugehörigen Lymphstromgebiet entstehenden Veränderungen. In den regionären Lungen- und Hilusdrüsen kommt es als anatomische Reaktion auf die mit dem Lymphstrom eingeschwemmten Bacillen zum Aufschießen multipler Epitheloidtuberkel, welche meistens sehr bald im Zentrum verkäsen, während an ihrer Peripherie ein mehr oder minder ausgedehnter Entzündungsprozeß beginnt, der mikroskopisch durch lymphocytäre Infiltration und durch Wucherung der Bindegewebszellen charakterisiert ist. Diese von *Ranke* als perifokale Entzündungszone bezeichnete Bildung erstreckt sich bei allen erheblicheren Graden des Prozesses über die



anatomischen Grenzen der Drüse hinaus, dehnt sich auf das angrenzende Bindegewebe aus und führt so zu einer entzündlichen Verlötung der Drüse mit ihrer Nachbarschaft. Durch den Fortbestand des entzündlichen Reizes kommt es im weiteren Verlauf zu einer für den vorliegenden Reaktionskomplex typischen Proliferation jungen Bindegewebes im gesamten Hilusgebiet und zu einem Fortschreiten derselben längs der Gefäße über die Hilusregion hinaus bis weit in die Lunge hinein. Je nach der Aktivität des spezifisch tuberkulösen Vorganges in der Lymphdrüse selbst wechselt die Ausdehnung dieser periglandulären Bindegewebswucherung.

Prozesse gleicher Art spielen sich währenddessen auch in dem zwischen Primärherd und Lungenhilus gelegenen Lymphstromgebiet ab. Alle diese für den primären Komplex ungemein charakteristischen anatomischen Reaktionen müssen als *Giftwirkung* aufgefaßt werden. Ihre Produkte, die entzündliche Kongestion und die Bindegewebswucherung, haben mit dem spezifisch tuberkulösen Gewebe nur noch die negative Leukotaxis gemeinsam, verhalten sich aber in allen sonstigen Eigenschaften wie toxisch entzündliche Bildungen. Sie sind erklärbar durch den dauernden Strom des tuberkulösen Giftes vom Primärherd zum Hilus und durch seine Diffusion von den akuten tuberkulösen Prozessen des Hilusdrüsengebietes in die Nachbarschaft. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß für diese von den Hilusdrüsen ausgehende Giftdiffusion die gesamten zum Hilus hinführenden Lymphbahnen einen präformierten Weg darstellen. Der äußerst langsame Lymphstrom kann bei rascher Produktion großer Giftmengen, wie sie der Aktivität der tuberkulösen Drüsenprozesse entspricht, kein Hindernis für einen retrograden Gifttransport in den Lymphgefäßen bilden. Es muß demnach zwar der Begriff einer „vom Hilus ausgehenden“ *Primär*tuberkulose nach den neueren Forschungen über den primären Lungenherd (*Ghon* und *Roman*) fallen gelassen werden, *wohl aber gibt es schon in dieser frühesten Krankheitsepoche eine vom Hilus retrograd in die Lunge vordringende tuberkulöse Giftwirkung, welche zu sinnfälligen und charakteristischen anatomischen Veränderungen führt.*

Diese Veränderungen sind nur der ersten auf die tuberkulöse Infektion folgenden Reaktionsperiode eigentümlich. Sie kennzeichnen die cellulären Abwehrmaßnahmen eines Organismus, der zum ersten Male dem Angriff der Tuberkelbacillen gegenübergestellt ist. Überwiegen in diesem Stadium des Kampfes die Kräfte des Organismus, so kommt es mit der Ausheilung der tuberkulösen Drüsenherde zu einem Fortfall der Toxinbildung und damit auch zu einem Fortfall des Reizes, welcher die Bindegewebsproliferation in der näheren und weiteren Umgebung der Drüsenherde ausgelöst hat. Das anatomische Charakteristikum dieses Heilungsvorganges ist die Bildung fibrösen Gewebes in



den Randzonen der Epitheloidtuberkel und in dem gesamten viel weiteren Gebiet der toxisch entzündlichen Kongestion. Mit dem Ersatz der gequollenen jungen Bindegewebszellen durch derbe faserige Elemente muß die ganze entzündliche Neubildung an Volum und Ansehnlichkeit verlieren. Es kommt zu einer Schrumpfung, welche um so augenfälliger wird, je intensiver und massiger die Proliferation jungen Bindegewebes vorher gewesen war. *Das anatomische Endresultat dieser regressiven und indurativen Veränderungen sind derbe Bindegewebsstränge, welche vom Hilus längs der Gefäße in die Lunge hineinziehen.*

In welcher Weise stellen sich nun die beschriebenen anatomischen Charakteristika des entstehenden und abklingenden primären Komplexes im Röntgenbilde dar?

Aus einem Material von 160 klinisch tuberkuloseverdächtigen Kindern, welche zwei Jahre lang beobachtet und wiederholt röntgenuntersucht wurden, seien zunächst 2 Fälle herausgegriffen, welche die Möglichkeit einer photographischen Darstellung des anatomischen Primärkomplexes besonders deutlich erweisen.

1. Karl P., 12 Jahre alt. 23. I. 1919. Als kleines Kind Masern, die ohne merkliche Folgen überstanden wurden. Später nie wesentlich krank. Seit etwa 2 Jahren ist in dem Gesamtbefinden des Kindes eine allmählich deutlicher werdende Änderung eingetreten. Der Junge ist etwas blaß geworden, er wird sehr leicht müde, ist meistens unlustig. Der Appetit ist sehr wechselnd, meistens schlecht. Eine Gewichtszunahme soll in den letzten Jahren kaum erfolgt sein. In der letzten Zeit häufig Erkältungen mit länger dauerndem Husten. Nachtschweiße bestehen angeblich nicht, doch hat die Mutter auch nicht sonderlich darauf geachtet. Eine 15jährige Schwester befindet sich in Beobachtung der Lungenfürsorge. Sonst ist die engere und weitere Familie lungengesund. — Die Untersuchung ergibt kleine palpable Drüsen in beiden Unterkieferwinkeln, eine haselnußgroße Drüse in der rechten Achselhöhle. Sonst findet sich nichts Besonderes, insbesondere ergibt die auscultatorische und perkussorische Untersuchung der Lunge keine Abweichungen vom Normalen. Die mit Alttuberkulin ausgeführte *Pirquet*sche Reaktion fiel deutlich positiv aus.

Das Röntgenbild (Abb. 1a) zeigt in deutlicher Weise die ausgesprochene Verbreiterung und Verdichtung des linksseitigen Hilusschattens, welcher sich mit verschiedenen Ausläufern in die Nachbarschaft erstreckt. Die Abgrenzung der Schattenbildung gegen das Lungenfeld ist überall eine unscharfe.

Bringt man diesen Röntgenbefund in Zusammenhang einerseits mit der Anamnese, welche auf ein schleichend sich entwickelndes Leiden mit allgemeinen Konsumptionserscheinungen hinweist, alle pneumonischen Affektionen im gewöhnlichen Sinne dagegen ausschließt, und andererseits mit dem objektiven Befund der Halsdrüsenschwellungen und der positiven Pirquetschen Reaktion, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß hier ein tuberkulöser Prozeß vorliegt mit den typischen und auffälligen reaktiven Veränderungen der primären Krankheitsperiode.

Im Verlaufe der nächsten beiden Jahre bilden sich mit dem Rückgang ihres anatomischen Substrates auch die Hilusschatten langsam aber stetig zurück, bis schließlich am 2. V. 1922 das Bild der Abb. 1b resultiert. Bei den klinischen Untersuchungen wird zweimal etwas rauhes Atmen über den Unterlappen notiert, sonst ist der Lungenbefund stets ein völlig normaler. Die Halsdrüsen unter dem



Kieferbogen sind verschwunden, desgleichen die Axillardrüse, dafür ist eine neue bohnengroße Halsdrüse vor dem rechten Sternocleidomastoideus palpabel. Die *Pirquet*sche Reaktion mit Alttuberkulin fiel am 27. XI. 1920 wieder positiv aus. Desgleichen ergab die am 6. XII. 1921 mit $^{1}/_{10}$ ccm Alttuberkulin ausgeführte Intracutanreaktion schon bei den Verdünnungen 1 : 10 000 und 1 : 5000 eine deutliche allergische Hautreaktion. In seinem Allgemeinbefinden ist der Junge etwas gebessert, doch kommt er gesundheitlich immer noch nicht recht vorwärts, ist häufig erkältet und hat Perioden schlechten Appetits.

2. Wilhelm M., 8 Jahre. Als kleines Kind Masern (oder Röteln ?). Mit 4 Jahren Keuchhusten. Nach beiden Krankheiten normale Rekonvaleszenz. Später war das Kind niemals wesentlich krank. Vor 1 Jahr fieberhafte Erkrankung mit Hautausschlag. Nach dem Urteil des Arztes lagen Masern vor. Während dieser Krankheit starker Husten, der in der Rekonvaleszenz etwas nachließ, aber noch sehr lange anhielt. Seit dieser Zeit hat sich das Kind nicht wieder vollständig erholt. Es hustet häufig und schwitzt nachts oft am ganzen Körper. Die Großmutter ist an Lungenschwindsucht gestorben. In der engeren Familie sind keine Lungenkrankheiten vorgekommen. Bei der ersten Untersuchung im Oktober 1919 fanden sich über den oberen Lungenabschnitten hinten in der Nähe der Wirbelsäule einzelne grobe bronchitische Geräusche. Sonst war an den Lungen vermittels der Perkussion und Auscultation kein krankhafter Befund zu erheben. Im Mai 1920 war das Allgemeinbefinden wenig verändert. Der auscultatorische und perkussorische Lungenbefund war normal. Die *Pirquet*sche Reaktion mit Alttuberkulin fiel deutlich positiv aus, mit Perlsuchttuberkulin etwas schwächer. Das jetzt aufgenommene Röntgenbild ist in Abb. 2a wiedergegeben. Man sieht wieder außerordentlich deutlich die intensiven Schattenbildungen am rechten Hilus, welche sich in der Richtung der Gefäß- und Bronchialaufästelungen bis weit ins Lungenfeld erstrecken, in diesem Verlauf unscharf begrenzt sind und allmählich an Intensität abnehmen. *Wieder zeigt das 2 Jahre später aufgenommene Röntgenbild (Abb. 2b) die Rückbildung dieser Veränderungen, und man sieht besonders in der vom Hilus nach außen oben verlaufenden Zeichnung gut differenzierbare Schattenstränge, als deren wahrscheinliches anatomisches Substrat wir nach dem Gesagten Bildungen derben fibrillären Bindegewebes ansehen müssen.*

In der Zwischenzeit hatte der Junge anfangs noch häufig unter Husten zu leiden. Er war nach Angabe der Mutter „sehr leicht erkältet". Zeitweise schwitzte er nachts am ganzen Körper. Ferner traten ab und zu heftige Leibschmerzen auf. Seit Sommer 1921 hat er sich dann gut erholt. Alle Beschwerden verschwanden. Die mehrfach ausgeführte Lungenuntersuchung ergab stets normalen perkussorischen und auscultatorischen Befund. Zur Zeit der letzten Röntgenaufnahme waren beiderseits kleine Halsdrüsen palpabel. Die Intracutanreaktion mit $^{1}/_{10}$ ccm Alttuberkulin ergab schon bei einer Verdünnung von 1 : 100 000 eine starke Allergie.

Aus dem Vergleich der beiden Röntgenbilder ist auch in diesem Fall die Rückbildung des primär tuberkulösen Lungenkomplexes bis zum indurativen Endstadium deutlich ersichtlich.

Die beiden angeführten Fälle geben die *Richtung* an, in welcher sich die normalen Schatten des Lungenbildes beim primären Komplex verändern. Die Deutung der Röntgenogramme basiert letzten Endes auf den anatomischen Untersuchungen der genannten Autoren. Von allergrößter Wichtigkeit ist die Anamnese. Sie ergibt körperliche Erscheinungen allgemeiner Natur, welche erfahrungsgemäß in das Gesamtbild der



Tuberkulose des Kindesalters passen. Von besonderem Wert wird sie dann, wenn sie Lungenaffektionen anderer Art, welche das Röntgenbild der Lunge verändern könnten, insbesondere Pneumonien aus-

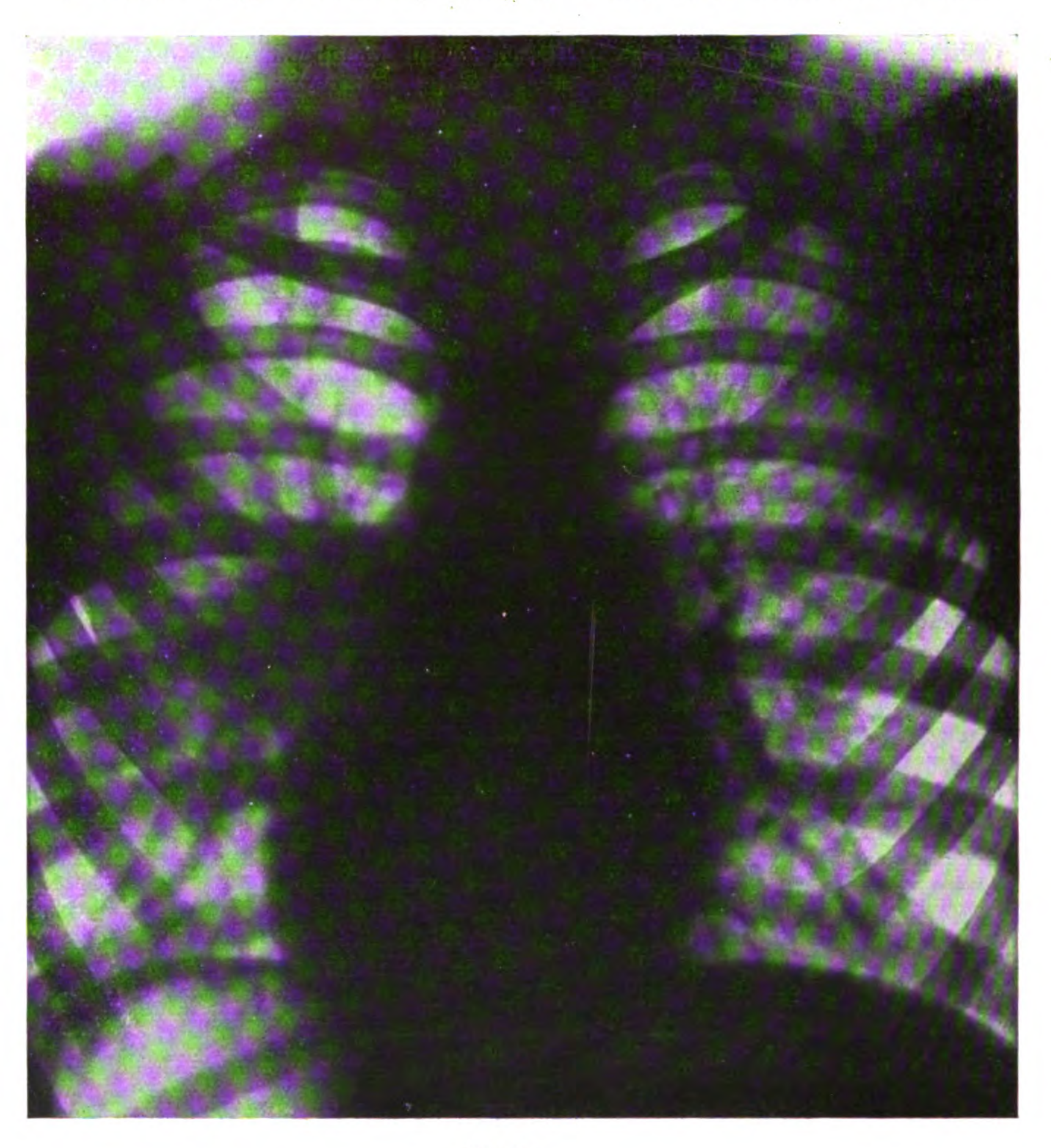


Abb. 1 a.

schließt. Eine wesentliche Unterstützung bei der diagnostischen Auswertung dieser Lungenbilder ist ferner der Befund anderweitiger Drüsenänderungen, insbesondere der Halsdrüsen. Nach *Hamburger* gehört zu jeder Halsdrüsentuberkulose eine primäre Lungenaffektion. Die Halsdrüsentuberkulose geht nach diesem Autor aus von einer Infektion der Tonsillen durch tuberkulöses Sputum. Wenn auch diese Auffassung nicht

immer zutrifft, insbesondere wohl nicht für die Infektion mittels des Sputums, so ist doch die sekundäre Natur der Halsdrüsenerkrankung im allgemeinen eine sichere. Oft wird der hämatogene Weg in Frage kommen. In

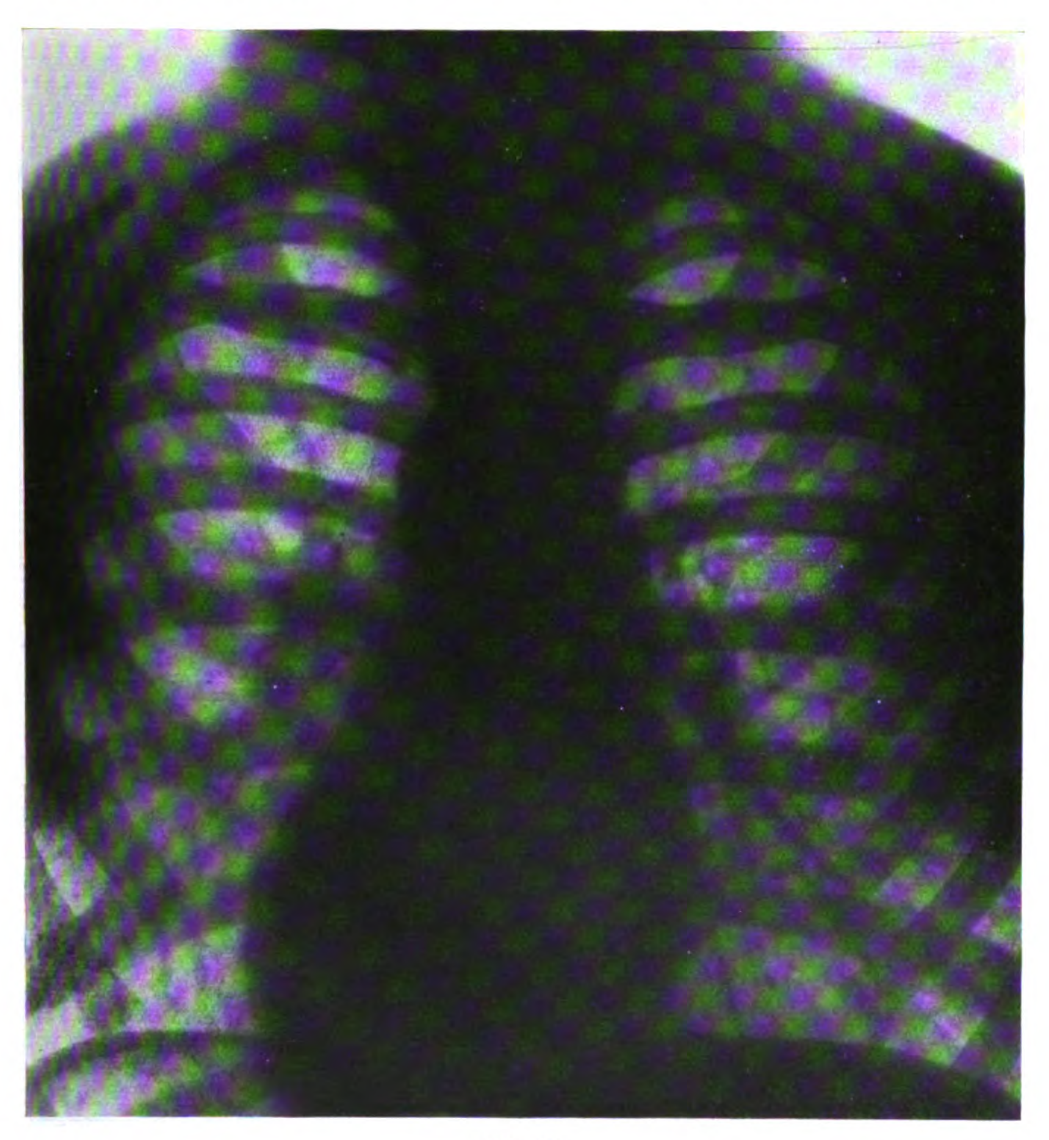


Abb. 1 b.

selteneren Fällen scheint auch eine Primärinfektion der zum Wurzelgebiet dieser Drüsen gehörigen Organe vorliegen zu können. Es ist dann dieser Primärherd mit der zugehörigen Lymphdrüsenreaktion dem Primärkomplex in der Lunge gleichzusetzen. Unterstützend für die Röntgendiagnose ist ferner der positive Ausfall der cutanen Tuberkulinreaktionen. *An letzter Stelle steht der auscultatorische Nachweis des durch die entzünd-*

lichen Veränderungen im Hilusgebiet ausgelösten Bronchialkatarrhs. Dieser Nachweis gelingt sehr oft nicht, wo das Röntgenbild im Zusammenhang mit den oben genannten übrigen Hilfsmitteln bereits oder noch mit aller Deutlichkeit auf die bestehende Lungenaffektion hinweist.

Abb. 2 a.

Es muß nun mit allem Nachdruck betont werden, daß die beiden angeführten Fälle röntgenologische Befunde von ganz besonderer Deutlichkeit ergeben haben. Diese Röntgenbilder wurden aus einer Serie von etwa 500 als die typischsten ausgesucht. Befunde, welche die röntgenologischen Kennzeichen des primären Komplexes der kindlichen



Lungentuberkulose mit ähnlicher Sicherheit erkennen lassen, sind zwar in unserem Material nicht selten, stellen aber nicht den Durchschnitt dar. Sehr oft ist die Deutung der Hilusschatten ungemein schwierig. Sie ist

Abb. 2 b.

nicht wenig abhängig von der Aufnahmetechnik, da die normalen Schatten der Gefäße und Bronchialwandungen im Hilusgebiet bei weicher Röhre und bei schwacher Belichtung deutlicher hervortreten als bei harter Strahlung und starker Belichtung, besonders da im ersten Fall auch die Wirkung der Schattensummation normaler Gebilde, die im





Strahlengang hintereinander liegen, deutlicher in Erscheinung tritt. Diese Unterschiede der Technik in geeigneter Weise als Fehlerquelle der diagnostischen Beurteilung in Rechnung zu setzen, ist eine Sache der persönlichen Erfahrung, die sich meistens nur im Laufe von Jahren und bei großem Material erwerben lassen wird. Es ist eigentlich selbstverständlich, daß man zu einer gewissen Sicherheit in der Deutung dieser Röntgenbilder nur dann gelangen kann, wenn die aus dem Röntgenbefund gezogenen Schlüsse durch die übrigen klinischen Befunde dauernd kontrolliert werden. Auch die Reizbarkeit gegenüber den Tuberkulinen wird mit gewissen Einschränkungen zur Kontrolle heranzuziehen sein. Das praktisch verwertbare Endergebnis der ärztlichen Untersuchung besteht eben nicht in einer Röntgendiagnose oder immunbiologischen Diagnose oder auscultatorischen und perkussonischen Diagnose, sondern in einer Gesamtdiagnose, die sich aus der Summe der zur Verfügung stehenden Hilfsmittel ergibt. Die Anteile, welche die einzelnen Untersuchungsmethoden an der Bildung dieses Gesamturteils haben, wechseln von Fall zu Fall.

Es wurde oben bereits betont, daß die angeführten Fälle nur die *Richtung* angeben können, in welcher sich die Veränderungen der Röntgenschatten beim primären Komplex der kindlichen Lungentuberkulose bewegen. Diese Richtung wurde gekennzeichnet durch besonders demonstrable Bilder, welche dem Endstadium der anatomischen Reaktionen entsprechen, die dieser ersten Krankheitsperiode eigentümlich sind. Der Beginn dieser Bewegung aus dem Normalen ins Pathologische ist sehr schwer zu erkennen. An sich wäre nun diese Schwierigkeit praktisch nicht so wichtig, wie sie zunächst erscheint, weil die Veränderungen des Primärkomplexes sich in verhältnismäßig kurzer Zeit bis zu ihrer vollen dem Grade der Giftwirkung entsprechenden Entfaltung ausbilden. Die Schwierigkeit liegt vielmehr in der quantitativen Verschiedenheit dieser Giftwirkung bei den einzelnen tuberkulösen Erstinfektionen. *Man findet deshalb eine große Reihe von Fällen, bei welchen der primäre Komplex vom Standpunkt seiner röntgenographischen Darstellbarkeit als rudimentär bezeichnet werden muß.* Gerade diese Fälle aber bieten den weiten Raum für röntgenologische Spitzfindigkeiten und Meinungsverschiedenheiten zwischen verschiedenen Beurteilern. Die fast immer vorhandene Unmöglichkeit eines autoptischen Entscheides bringt in dieses Gebiet der röntgenologischen Tuberkulosediagnostik eine Unsicherheit, welche die Methode oft genug als Grundlage ärztlichen Handelns unbrauchbar macht.

Der primäre Komplex der Lungentuberkulose ruft bei seinem Träger nur in seltenen Fällen so erhebliche Krankheitsäußerungen hervor, daß eine klinische Behandlung notwendig ist. Das Gros dieser kindlichen Patienten wird zur ärztlichen Beratung in die Sprechstunde gebracht.

Für die Entscheidung der therapeutischen Maßnahmen steht daher meistens ein relativ eng bemessener Zeitraum zur Verfügung. Man wird sich infolgedessen mit *einem* Röntgenbilde begnügen müssen. Ergibt in solchen Fällen die Photographie keinen absolut eindeutigen Befund, wie er mit den geschilderten anatomischen Verhältnissen der Frühtuberkulose in Einklang zu bringen ist, sondern nur die fraglichen „Hilusverdichtungen", so ist der Wert des Röntgenverfahrens im Vergleich mit den übrigen diagnostischen Hilfsmitteln naturgemäß ein geringer. Die genaue Anamnese, die Temperaturmessung (insbesondere auch die Bestimmung der Bewegungstemperaturen), der Befund palpabler Halsdrüsen, der Gesamteindruck des Kindes und schließlich die Tuberkulinproben führen zu verläßlicheren Ergebnissen. Nach den Eindrücken, die wir aus unserem Material gewonnen haben, ergibt sich unter diesen Bedingungen die Unterlegenheit des Röntgenverfahrens in einem recht erheblichen Prozentsatz der Fälle.

Wesentlich günstiger liegen die Verhältnisse, wenn eine längere Beobachtungszeit die Anfertigung mehrerer Röntgenbilder in größeren Abständen gestattet. Hier ist die Klärung eines erstmaligen fraglichen Befundes aus den Veränderungen der Schattenbildungen oft noch ohne größere Schwierigkeiten herbeizuführen. Sowohl ein Fortschreiten der Schattenbildung in der Richtung der angeführten Extremfälle, wie auch regressive Veränderungen im Bereich des Hilusbildes machen die Röntgendiagnose des wenig ausgebildeten Primärkomplexes weit sicherer, als es ein einzelner Röntgenbefund tun kann. Hier ergeben sich aber sofort wieder technische Schwierigkeiten. Will man nämlich aus dem Vergleich zweier Röntgenbilder einen Schluß auf Veränderungen im anatomischen Substrat der Schattengebilde ziehen, so wird dieser Schluß dann am sichersten sein, wenn die Belichtung und Entwicklung der beiden Platten genau die gleiche war. Eine solche Gleichheit der Belichtung und Entwicklung muß daher das Ziel der Aufnahmetechnik sein. Gerade bei diesen für die photographische Darstellung sehr subtilen anatomischen Objekten des rudimentären Primärkomplexes ergeben schon ganz geringe Verschiedenheiten der Plattenbehandlung erhebliche Veränderungen des optischen Eindrucks. Die technischen Hilfsmittel der Röntgenographie sind nun zur Zeit noch nicht so weit durchgebildet, daß sich eine absolut sichere Gleichheit in der Belichtung zeitlich relativ weit auseinanderliegender Aufnahmen erreichen läßt. Die Abnutzung der stromerzeugenden Apparatur, Spannungsschwankungen in der primären Stromquelle, das Altern der Röhren, ferner auch die nicht völlig gleiche Empfindlichkeit der Platten, die verschiedene Leuchtkraft der Verstärkungsschirme, Ungleichmäßigkeiten in der Temperatur des Entwicklers — alle diese Dinge schaffen mancherlei Tücken des Objekts, denen auch derjenige oft ratlos gegenüberstehen wird, der sich eines Studiums der



physikalischen Grundlagen der Methodik befleißigt hat. Die Konstatierung einer technischen Ungleichheit der Platten ist fast immer leicht, die Auffindung ihrer Ursachen oft sehr schwer. Angesichts dieser Tatsachen muß man sich durch dauernde Übung darauf einstellen, die Belichtungs- und Entwicklungsdifferenzen auf der Platte zu erkennen und bei den diagnostischen Schlüssen in Rechnung zu setzen. Hierzu hilft in erster Linie die Betrachtung der größeren Schatten des Thoraxbildes: des Herzens, der Wirbelsäule und der Rippen. Der Grad der Sichtbarkeit des Wirbelsäulenschattens im Herzschatten und die Intensität der sog. Schattensummation an den Kreuzungsstellen der Rippen sind gerade bei diesen Untersuchungen, bei denen es sich um den Vergleich zweier Lungenaufnahmen von ein und demselben Individuum handelt, Kennzeichen von großer Verläßlichkeit. Ihre Benutzung ist eine unbedingt notwendige. Die vergleichende Betrachtung der Schatten intrapulmonaler Substrate allein ohne Berücksichtigung dieser allgemeinen Kriterien der Plattenqualität führt oft zu den gröbsten Fehlschlüssen. Handelt es sich noch dazu um die Feststellung erwarteter therapeutischer Beeinflussung, so sind die Möglichkeiten eines Irrtums noch vergrößert, da sich der Wunsch als Vater des Gedankens kaum ganz ausschalten lassen wird.

Von den ausgeprägten anatomischen Erscheinungen der Frühtuberkulose, die zu grob sinnfälligen Veränderungen im Röntgenbild führen, bis zu den Formen, die oben mangels einer besseren Benennung als rudimentäre Primärkomplexe bezeichnet werden, gibt es naturgemäß eine große Reihe von Übergängen. Die Grenze, bei welcher die Sicherheit der Röntgendiagnose im Verlauf dieser Reihe aufhört, ist wesentlich abhängig von der Übung des Untersuchers. Diese wiederum beruht auf der Kenntnis der technischen Grundlagen des Verfahrens.

Als Erfahrungstatsachen, die einer allgemeinen Beurteilung zugänglich sind, glaube ich, indem ich das Gesagte zusammenfasse, die folgenden hinstellen zu dürfen:

1. Die primäre Tuberkulose ruft in einer Reihe von Fällen deutliche Veränderungen des Röntgenbildes hervor, die mit den Forschungen über die anatomischen Reaktionen des zum primären Lungenherde gehörigen Lymphstromgebietes gut in Einklang zu bringen sind.

2. Diese ausgeprägten Bilder legen die Richtung fest, in welcher wir nach röntgenographischen Zeichen der Primärtuberkulose zu suchen haben. In den schwerer erkennbaren Fällen leistet die röntgenographische Entwicklungsdiagnose mehr als die einmalige Zustandsdiagnose. Die Entwicklungsdiagnose beruht auf dem Vergleich von Platten, die von demselben Individuum in gewissen Zeitabständen aufgenommen werden. Sie ist um so sicherer, je gleichmäßiger die Platten technisch behandelt wurden. Da dieses Ziel der Gleichmäßigkeit nicht immer in



vollem Maße erreichbar ist, so ist es notwendig, die technischen Verschiedenheiten an der fertigen Platte nach bestimmten Kriterien zu beurteilen und bei den diagnostischen Schlüssen in Rechnung zu stellen.

Welchen Zweck haben nun diese Bemühungen um den Nachweis des primär tuberkulösen Lungenkomplexes, wenn man sie vom Standpunkt der ärztlichen Fürsorge betrachtet? Die Tuberkulose ist, wie *Hamburger* sagt, ein chronischer Infektionsprozeß, der fast jeden Kulturmenschen von der Kindheit bis zum Tode begleitet. Die durch die Infektion hervorgerufenen Abwehrreaktionen verhindern es in mehr oder minder vollkommener Weise, daß sich der Infektionsprozeß als Krankheit äußert. Als Ort der ersten Ansiedlung überwiegt die Lunge nach den Untersuchungen *Ghons* und *Hamburgers* so sehr die übrigen Organe, daß man sie in der praktisch ärztlichen Beurteilung des Infektionsganges generell als die Eintrittspforte der tuberkulösen Virus ansehen kann. Den Lymphdrüsen der Lunge fällt also die ungemein wichtige Aufgabe zu, die Infektion an dem weiteren Eindringen in den Körper zu hindern. Alle in diesem Lymphstromgebiet sich abspielenden Reaktionsvorgänge sind daher von übergeordnetem Interesse für die Frühtuberkulose. Je stärker die Infektion mit ihren Giftwirkungen ist, desto stärker werden — gleiche Reaktionsfähigkeit vorausgesetzt — die anatomischen Folgeerscheinungen der Bacillen- und Giftwirkung sein. Zur Entstehung von Krankheitsäußerungen gehört nun offenbar ein bestimmter Grad der Reaktion, für den man wiederum eine bestimmte Intensität der anatomischen Veränderungen wird voraussetzen können. Man könnte also annehmen, daß bei bestehenden Krankheitserscheinungen auch die Voraussetzungen für die röntgenographische Darstellbarkeit des Primärkomplexes bereits günstigere sind. Indes sind dies Vermutungen, die sicher nur für einen Teil der Fälle zutreffen. Das Verhältnis zwischen der Deutlichkeit der anatomischen Reaktionen im Hiluslymphgebiet und der Deutlichkeit der klinischen Krankheitszeichen entzieht sich einer exakten Beurteilung. Wie dem auch sei, *immer stehen die Vorgänge, die sich in dem zum Primäraffekt der Lunge gehörigen Lymphapparat abspielen, im Zentrum der Erscheinungen. Alles, was den direkten Nachweis dieser Vorgänge fördert, dient zur Klärung der wahrgenommenen Krankheitsäußerungen.* Inwieweit das Röntgenbild dies vermag, wurde oben auseinandergesetzt. In vielen Fällen versagt es, in anderen führt es zum Ziel. Diese letzteren sichern ihm seinen Platz unter den Hilfsmitteln, die zur Diagnose der Frühtuberkulose als einer klinischen Krankheitsform führen.

Nachdem so in groben Umrissen darzulegen versucht wurde, welche Stellung das Röntgenverfahren unter den Erkennungsmitteln des tuberkulösen Primärkomplexes einnimmt, ist es notwendig, einige besondere



Fragestellungen zu erörtern, die sich bei der Beschäftigung mit dem Gegenstande sehr bald ergeben.

Es ist zunächst auffällig, daß bei einer Krankheit, die sich so vorwiegend in den Lymphdrüsen des Hilusgebietes abspielt, verhältnismäßig selten Schatten im Röntgenbild dieses Bereichs erkennbar werden, welche in ihren Umrissen der anatomischen Gestalt einer Lymphdrüse entsprechen. Es liegt dies eben daran, daß der Prozeß der perifokalen Entzündung sehr rasch die anatomische Grenze der Drüse überschreitet, diese mit ihrer Umgebung verlötet und in dem angrenzenden Bindegewebe durch die Wirkung der reichlichen Giftstoffe ausgedehnte Wucherungsvorgänge veranlaßt. Da nun gerade im Hilusgebiet, in der Umgebung der großen Gefäß- und Bronchialstämme das Bindegewebe reichlicher vorhanden ist als in den peripherischen Teilen der Lunge, so findet hier der Prozeß der toxischen periglandulären Entzündung auch ein ausgedehnteres präformiertes Substrat vor. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Grenzen der Drüsenschatten im frischen Stadium des Primärkomplexes fast niemals scharf hervortreten und daß sie durch die Schatten des wuchernden Hilusbindegewebes sehr rasch verdeckt werden. Erst bei der Rückbildung der entzündlichen Kongestion des gesamten Hilusgebietes treten sie hervor und werden dann bekanntlich oft besonders deutlich wahrnehmbar, wenn die mit der Bildung derben Schwielengewebes einhergehenden Vernarbungsvorgänge vollendet sind oder in den verkästen Drüsenteilen Kalk abgelagert ist.

Der verdeckende Einfluß der entzündlichen Bindegewebswucherungen wird noch verständlicher, wenn man einerseits daran festhält, daß sie sich entlang den Gefäßen in die Lunge hinein erstrecken, und wenn man sich andererseits die normale anatomische Lage der Gefäße vergegenwärtigt, die sie in der sagittalen Projektionsrichtung im Verhältnis zum Hilus einnehmen: Die Gefäße treten am Hilus in die Lunge ein und verteilen sich von dort aus radiär im Lungengewebe. Jedes Gefäß, das von den Röntgenstrahlen in seiner Längsrichtung getroffen wird, gibt naturgemäß wegen der größeren Schichtdicke der absorbierenden Blutsäule einen bedeutend intensiveren Schatten als ein quergetroffenes Gefäß. Die radiäre Anordnung der Gefäße im Lungengewebe mit dem Hilus als Ausgangspunkt bringt es mit sich, daß gerade im Projektionsbereich des Hilus und in seiner näheren Umgebung eine weit größere Menge längsgetroffener Gefäße vorhanden sind als an allen anderen Stellen der Lunge. Es sind dies alle diejenigen Gefäße, die vom Hilus nach vorn und nach hinten in die Lunge hineinziehen. Es ist daher schon für das normale Lungenbild von großer Wichtigkeit, daß die Projektionsflecke dieser längsgetroffenen Sagittalgefäße in die Hilusregion hineinfallen. Sind nun diese Gefäße noch von einem Mantel gewucherten Bindegewebes umgeben, so muß sich die Intensität ihrer Schatten-

bildungen gegenüber der Norm vervielfachen und die Darstellung aller am Hilus selbst gelegenen Gebilde erschweren.

Die angeführten Gründe treffen dagegen für die seitlich vom Hilusgebiet gelegenen Drüsen nicht mehr zu. Einmal sind die Projektionsverhältnisse für ihre Darstellung günstiger, sodann auch ist die Möglichkeit einer exzessiven periadenitischen Bindegewebswucherung eine geringere, weil hier das Bindegewebe von vornherein spärlicher ist. So ergeben die zum primären Komplex gehörigen tuberkulösen Erkrankungen der peripherischen Lungenlymphdrüsen einerseits keine so ausgedehnten Verschattungen, andererseits ist die erkrankte Drüse als solche infolge der deutlicheren Darstellung ihrer Umrisse besser erkennbar.

In den bisherigen Ausführungen war fast ausschließlich von dem zum primären Lungenherd gehörigen Lymphdrüsenapparat die Rede, dagegen nur wenig vom primären Lungenherd selbst und seinen lymphogenen Metastasen, die auf dem Wege zwischen ihm und der regionären Lymphdrüsenkette und zwischen den hintereinandergeschalteten Einzeldrüsen entstehen. Die tuberkulöse Drüsenerkrankung überwiegt ja auch den Primärherd an Intensität und Ausdehnung so sehr, daß er im Gesamtbilde der Veränderungen, welche der Frühtuberkulose eigen sind, völlig zurücktritt. Seine Auffindung im Röntgenbild gelingt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in den seltenen Fällen, wo ausgeprägte und einseitige Schattenbildungen im Gebiet der zum Hilus führenden Lymphwege auf eine bestimmte Stelle der Lungen hinweisen. Verfolgt man einen solchen Schattenstrang vom Hilus peripherwärts, so wird man die letzten auf diesem Wege auffindbaren Schattenfleckchen als zum Primärherd gehörig ansprechen dürfen. Wie eingehend auseinandergesetzt wurde, erstrecken sich nun bei allen erheblicheren Graden der Erkrankung vom Hilus Bindegewebsstränge längs den Gefäßen oft bis weit in die Lunge hinein. Auch in diesen Zügen gewucherten Bindegewebes schießen multiple metastatische Tuberkeln auf, die unter günstigen Verhältnissen ebenfalls auf der Platte sichtbar werden können. Bei dieser Vielheit der in Betracht kommenden Schattenbildungen wird man daher den Sitz des eigentlichen Primäraffektes um so sicherer vermuten können, je weiter er vom Hilus entfernt liegt, und je mehr deshalb die zu ihm hinführenden Schattenstränge die übrigen an Länge übertreffen. So sieht man in der Abb. 3 einen vermutlich zum primären Herd gehörigen Kalkschatten im rechten phrenicocostalen Winkel und kann von da aus die ganze Straße der lymphogenen Metastasierung bis zum Hilus hin verfolgen.

Sowohl für den Primärherd, wie für die im Verlauf seiner Lymphabfuhrwege entstehenden Tuberkel ist übrigens zu berücksichtigen, daß auf eine röntgenographische Darstellung der anatomischen Einzelheiten nur dann zu rechnen ist, wenn diese sich nicht allzu weit von einer durch



den Hilus gelegten Frontalebene abspielen. Bei allen weit davor oder dahinter gelegenen Prozessen erscheinen die lymphangitischen Stränge mitsamt den in ihnen enthaltenen metastatischen Tuberkeln in mehr oder minder starker perspektivischer Verkürzung und sind daher in ihren

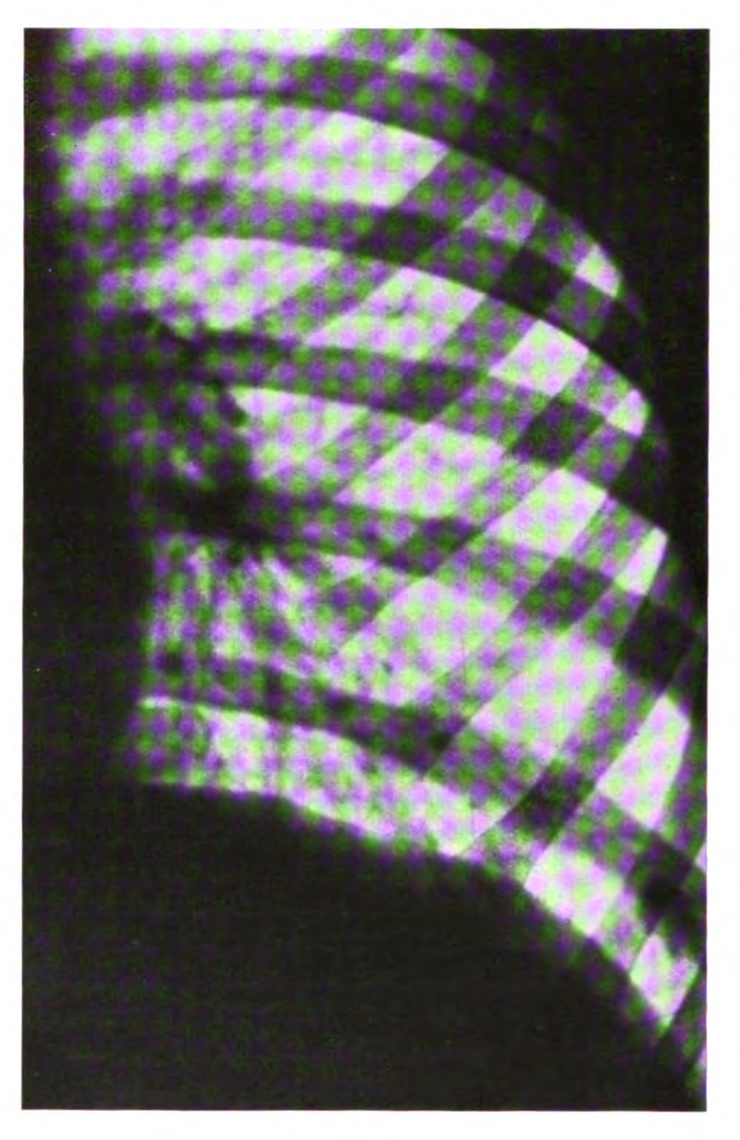


Abb. 8.

Details viel schwerer differenzierbar. Dieser Umstand tritt naturgemäß um so mehr zutage, je weiter medianwärts die Veränderungen gelegen sind.

Indes sind alle diese Überlegungen nur von untergeordnetem Interesse. Die Hauptschwierigkeit für die Auffindung des Primärherdes entsteht

dadurch, daß meistens schon während der Ausbildung des primären Komplexes hämatogene Metastasen in den Lungen zustande kommen. Dies geschieht einmal dadurch, daß mit dem Fortschreiten der Erkrankung auf dem Wege der abführenden Lymphbahnen immer neue Lymphdrüsen zum Sitz tuberkulöser Herde werden, so daß schließlich die ganze Lymphdrüsenkette erkrankt ist, die zwischen dem Primärherd und der Einmündungsstelle der Lymphbahn in das venöse System des großen Kreislaufs liegt. Im Verlauf dieses sukzessiven Fortschreitens der Krankheit auf dem präformierten Wege der regionären Lymphbahn wird daher die Möglichkeit, daß Bacillen ins Blut gelangen, eine immer größere. Zweitens können sowohl durch den Primärherd selbst wie durch Verkäsungsprozesse in den Drüsen die Bronchialvenen arrodiert werden. In beiden Fällen gelangen die Bacillen ins rechte Herz und es liegt daher im weiteren Verfolg des Kreislaufs das erste vorgelagerte Capillargebiet wieder in der Lunge.

Diese Möglichkeiten der frühzeitigen hämatogenen Metastasierung in der Lunge erklären die so häufige Doppelseitigkeit der röntgenologischen Veränderungen, die auch bei Durchsicht der Röntgenbilder unseres Materials eine auffällige war. Da nun diese Metastasierungen in der Lunge in eine Zeit fallen, in welcher die histologischen Reaktionseigentümlichkeiten der Frühperiode noch nicht erloschen sind, so erzeugen sie ihrerseits Erkrankungen im zugehörigen Lymphapparat, welche den vom eigentlichen Primärherd ausgelösten zum mindesten noch so weit gleichen, daß eine Unterscheidung im Röntgenbild nicht zu erwarten ist. Bei solchen doppelseitigen Affektionen wird ein Suchen nach dem Primärherd im Röntgenbilde kaum zum Ziele führen.

Eine andere Erklärung für die Doppelseitigkeit der Erkrankung wäre die Annahme mehrerer *Ghon*scher Herde, welche sich auf beide Lungen verteilen. Nach den Befunden *Ghons* hat diese Erklärung recht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Letzten Endes dürften wohl beide Möglichkeiten vorhanden sein.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch das Verhalten der Pleura bei der Frühtuberkulose. *Ghon* findet unter 170 Fällen 114 mal pleuritische Veränderungen, was einem prozentualen Verhältnis von rund 67% entspricht. Ohne weiteres verständlich sind diejenigen Fälle, bei welchen der Primärherd unmittelbar unter der Pleura liegt, so daß der tuberkulöse Prozeß per continuitatem auf die Pleura fortschreiten kann. Schwieriger liegen die Verhältnisse schon, wenn die tuberkulöse Affektion der Pleura zwar auf derselben Seite, aber weit entfernt vom Primärherd angetroffen wird. Hier muß in erster Linie der normale Verlauf der Lungenlymphbahnen zur Erklärung herangezogen werden. Aus den Untersuchungen von *Ghon* und *Roman*, sowie aus den späteren von *Ranke* wissen wir, daß die Lunge nach zwei Seiten hin entlympht wird:



einmal direkt nach dem Hilus zu, zweitens nach der Pleura hin. Die langen, weit über die Pleura hin verlaufenden Lymphbahnen münden letzten Endes wieder in die Hilusdrüsen ein, wie *Ranke* aus Injektionsversuchen an Tierlungen und aus der Anordnung tuberkulöser lymphogener Metastasen beim Menschen schloß. Aus der Möglichkeit dieses letzten Untersuchungsweges geht schon hervor, daß lymphogene, vom primären Lungenherd gesetzte Metastasen eben wegen des langen Verlaufs der pleuralen Lymphbahnen auch an weit entfernt liegenden Stellen der Pleura zu spezifischen Veränderungen führen können, die sich dann ihrerseits per continuitatem ausdehnen und zur Bildung flächenhafter Verwachsungen und Schwarten Anlaß geben. Als zweiter Weg für die Entstehung pleuritischer Veränderungen kommt die hämatogene Metastasierung in Frage.

Im Röntgenbild ist die trockene Pleuritis bekanntlich nur dann mit Sicherheit darstellbar, wenn derbere Schwartenbildungen vorhanden sind. Feinere Veränderungen kommen nur dann auf der Platte zum Ausdruck, wenn die befallenen Pleurateile von den Strahlen auf die Kante getroffen werden. Das ist nur bei interlobärem Sitz der Erkrankung möglich. Bei meinen Fällen von kindlicher Tuberkulose fand ich in mehrmals zarte Schattenstreifen an der Oberlappen-Mittellappengrenze. Auf die Gesamtzahl der Fälle bezogen war der genannte Befund jedoch ein recht seltener. Seine praktische Bedeutung ist naturgemäß nicht hoch anzuschlagen, immerhin gewährt er einen interessanten Einblick in die Zusammenhänge der Krankheitsentwicklung, die allerdings nicht ohne weiteres aus dem Röntgenbilde selbst erschlossen werden können, sondern nur aus der wahrscheinlichen Analogie mit den genannten anatomischen Befunden.

Neuerdings wurde von *Kaestle*[1]) darauf hingewiesen, daß pleuritische Adhäsionen im medialen Teile des rechten Zwerchfells zur Diagnose der primären Lungentuberkulose beitragen können. Er erklärt das bei der Durchleuchtung leicht zu erkennende Symptom unter anderem entweder durch einen zwerchfellnahen Primärherd mit umgebender Pleuritis oder durch eine von lymphogenen Drüsenmetastasen fortgeleitete Mediastinopleuritis. Wir beobachteten mehrere Fälle, auf welche die Ausführungen *Kaestles* zutrafen, konnten uns aber nicht davon überzeugen, daß das Symptom häufig genug sei, um als ein wesentliches Röntgenzeichen der Frühtuberkulose zu gelten.

Ich möchte diese Betrachtungen über die Grundlagen, welche die *pathologische* Anatomie für die Deutung des Röntgenbildes der Frühtuberkulose schafft, nicht abschließen, ohne zuvor noch auf einen wich-

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50.



tigen Umstand hinzuweisen, welcher sich aus der *normalen* Anatomie ergibt, und dessen Berücksichtigung vor gewissen Fehlschlüssen bewahrt: Bei der Betrachtung vieler Röntgenbilder fällt es sehr bald auf, wie häufig die vom Hilus nach oben gehende Strangzeichnung links erheblich stärker ausgebildet ist als rechts und auch meistens höher hinaufreicht. Die Deutung dieser Schattenverhältnisse als eines ganz normalen Befundes wurde meines Wissens zuerst von *Asmann* gegeben. Er bringt in seinem bekannten Buche „Die Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen" eine vor *Störck* stammende Abbildung, welche die Aufästelung der Bronchien und der Lungengefäße auf beiden Seiten veranschaulicht. Man ersieht aus dem Bilde sehr deutlich, wie die Abgangsstelle der ersten Hauptäste links ganz beträchtlich höher liegt als rechts. Es ist also der erwähnte Röntgenbefund verständlich. Wegen der höheren Lage der Hauptgefäßverzweigungen auf der linken Seite liegen nun dort auch die größeren in *sagittaler* Richtung verlaufenden Lungengefäße höher, welche von den Röntgenstrahlen längs getroffen werden, und es muß daher auch das Gebiet ihrer Projektionsflecke links eine höhere Lage im Lungenbild einnehmen als rechts. Bei geringer Strahlenhärte und schwacher Belichtung, wie sie für die Darstellung feinerer tuberkulöser Veränderungen günstig ist, erscheinen naturgemäß auch die Gefäßflecke in größerer Deutlichkeit und geben wegen ihrer relativ hohen Lage im Lungenfeld leicht zu Verwechselungen mit lymphogenen Tuberkeln Veranlassung, zumal sie in ein Gebiet von Schattensträngen hineinfallen, welches man in Unkenntnis der normalen Anatomie leicht auf die indurativen Veränderungen des Primärkomplexes beziehen könnte.

Das Suchen gerade nach *aufwärts* gerichteten Schattensträngen als einem pathognomonischen Tuberkulosezeichen ist überhaupt nicht von der generellen Wichtigkeit, die man ihm von mancher Seite beizumessen scheint. Bei der Kindertuberkulose vor allem muß diese Vorstellung als direkt falsch abgelehnt werden. Die bedeutsamen Untersuchungen von *Küss* haben ergeben, daß der primäre Lungenherd *fast niemals* in den Spitzen sitzt, sondern meistens in den Unterlappen. *Ghon* fand allerdings in seiner statistischen Zusammenstellung die meisten Primärherde im rechten Oberlappen. Aus seinen schematischen Abbildungen der Herdverteilung geht aber in aller Deutlichkeit hervor, *daß die Primärherde, welche über einer durch den oberen Hilusrand gelegten Horizontalebene liegen, weit in der Minderzahl sind.* Für das Röntgenverfahren kommt es aber bekanntlich gerade darauf an, wie die Herde über die Lungen„felder" verteilt sind. Die Verteilung auf die Lappen ist wegen der Projektionsverhältnisse für das Röntgenbild von untergeordnetem Interesse. Wenn nun trotzdem von röntgenologischer Seite immer wieder solcher Wert auf die nach oben ziehenden *Stürtz*schen „peribronchitischen



Stränge" als Zeichen der „beginnenden Tuberkulose" gelegt wird, so kann dies wohl nur darauf beruhen, daß die Vorstellung von der charakteristischen kranial-caudalen Ausbreitungsweise der isolierten Phthise irrtümlicherweise auf den Primärkomplex übertragen wurde. Bei der in den Spitzen beginnenden isolierten Phthise könnten nun allerdings die *Stürtz*schen Stränge, wenigstens ihrer Lage im Lungenfeld nach, eine gewisse Bedeutung haben, indes ist es gerade die histologische Eigentümlichkeit dieser tertiären Tuberkuloseform, daß die Reaktionsfähigkeit der abführenden Lymphgefäße im anatomischen Gesamtbilde stark zurücktritt. Die Bedingungen für das Zustandekommen einer Lymphangitis tuberculosa, welche als anatomisches Substrat der *Stürtz*schen Stränge aufgefaßt wird, sind daher ungünstige. Es ist zum mindesten nicht sehr wahrscheinlich, daß sie zu leicht erkennbaren Schattenbildungen Veranlassung gibt.

Diese Betrachtungen leiten dazu über, die Anatomie der *Lungenschwindsucht* in ihrer Gegensätzlichkeit zum primären Komplex zu erörtern. Das Röntgenbild läßt die Gegensätzlichkeit erkennen und gibt, unter diesem Gesichtspunkt benutzt, einen Einblick in das biologische Geschehen während des Gesamtablaufs des tuberkulösen Krankheitsprozesses. Zunächst sei ein Fall skizziert, welcher für die erloschene Reaktionsfähigkeit der von den erkrankten Lungenteilen herkommenden Lymphwege typisch ist.

Ida H., 42 Jahre. Seit langen Jahren besteht Husten und Auswurf. In den letzten Monaten fast ständig Fieber. Fortschreitende Kräfteabnahme. Gewichtsverlust. — Dämpfung über beiden Spitzen, vorn und hinten. Im Bereich der Dämpfungen verschärftes Atmen mit teilweise bronchialem Beiklang. Zahlreiche feuchte, zum Teil klingende Rasselgeräusche. Vorn unterhalb des Schlüsselbeins und hinten in Höhe der Spina scapulae amphorisches Atmen. Während des Aufenthaltes in der Klinik dauernd Fieber bis zu 39,5°. Durchfälle. Im Sputum und im Stuhl Tuberkelbacillen nachweisbar. Unter zunehmendem Kräfteverfall Exitus.

Das Röntgenbild (Abb. 4) zeigt sehr deutlich die doppelseitige Infiltration der oberen Teile beider Oberlappen. Rechts in der Schlüsselbeingegend ist ein ringförmiger Kavernenschatten sichtbar. *Was aber an dem Bilde für die vorstehenden Ausführungen das Wesentlichste ist, ist das völlige Fehlen von Veränderungen in der Hilusgegend und in dem Bereich zwischen Hilus und erkrankter Lungenpartie.* Besonders augenfällig sind diese Verhältnisse auf der linken Seite, während rechts die caudalwärts fortschreitende Erkrankung bereits die Höhe des oberen Hilusrandes erreicht hat, so daß die Infiltratschatten in die obere Hilusregion hineinprojiziert werden und deshalb die Klarheit des Befundes vermindern. Das äußerst charakteristische Verhalten des Hilusbildes bei der tertiären Lungenphthise wird daher mit der caudalwärts fortschreitenden Ausbreitung des Prozesses der Beurteilung entzogen. Die auf die Spitze



beschränkten tertiären Affektionen lassen aber den Unterschied in der Mitbeteiligung des regionären Lymphapparates gegenüber dem entgegengesetzten anatomischen Reaktionsverhältnis der Frühtuberkulose mit großer Deutlichkeit im Röntgenbild erkennen. Vergleicht man die

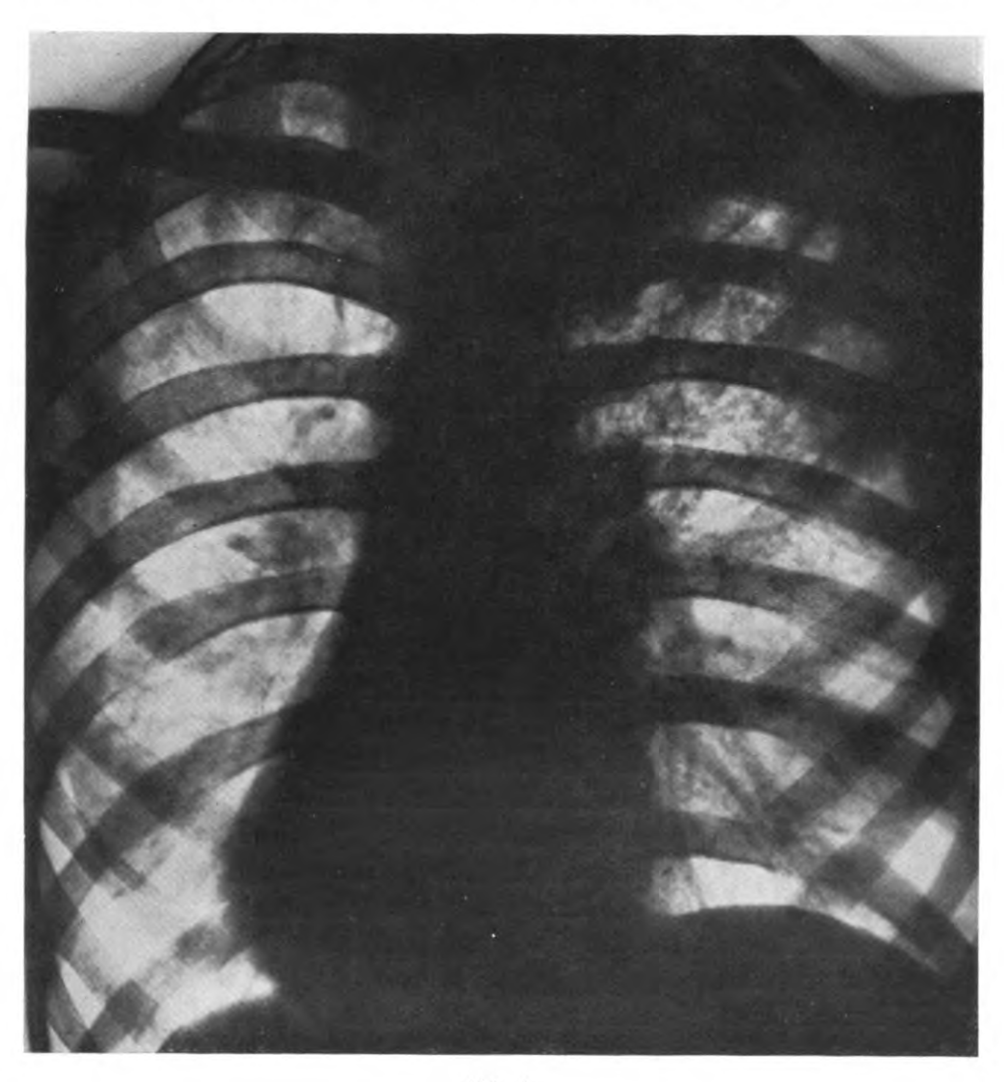


Abb. 4.

Abbildungen 1 und 4 miteinander, so ist der Unterschied evident: auf der einen Seite das Fehlen aller gröberen Herde in der Peripherie und trotzdem die intensive Hilusreaktion, auf der anderen Seite die ausgedehnten Oberlappeninfiltrate bei normalem Hilus. Diese Befunde sind das röntgenographische Spiegelbild der grundlegenden anatomischen Feststellungen *Rankes*. *Die Differenzierung der beiden hauptsächlichsten Perioden des Tuberkuloseablaufs, wie sie Ranke auf Grund seiner ana-*

tomischen Drüsenuntersuchungen erschloß, muß daher im Prinzip auch mit Hilfe des Röntgenbildes gelingen. Es ist dabei selbstverständlich, daß die Anatomie eine viel gründlichere Untersuchung des Objektes ermöglicht als das Röntgenverfahren und daß nur sie dazu berufen sein kann, wirkliche Grundlagen zu schaffen. Nachdem diese Grundlagen aber einmal vorhanden sind und der Beurteilung der Röntgenbilder bestimmte Wege gewiesen haben, gewinnt das Röntgenverfahren für die Klinik der Tuberkulose neuen Wert, indem es einen Schluß auf die bestimmende *Reaktionsform* zuläßt, welche der Organismus zur Zeit der Untersuchung aufweist. *Ranke* bezeichnet die beiden anatomischen Reaktionsformen, welche den primären Komplex einerseits und die tertiäre Lungenphthise andererseits charakterisieren, als „histologische Allergien“ I und III.

In der weitaus größten Mehrzahl der Tuberkulosefälle liegt zwischen der Allergie I und der Allergie III ein Zeitraum von Jahren. Während dieses Zeitraums der latenten Tuberkulose bildet sich eine biologische Umstimmung des Organismus heraus, die auf die geringfügige, aber dauernde Einwirkung des tuberkulösen Virus während der Latenzzeit zurückgeführt werden muß. Das Ergebnis dieser biologischen Umstimmung ist die Ausbildung einer erhöhten Abwehr, welche die Weiterverbreitung der Tuberkulose auf dem Blut- und Lymphwege in erheblichem Maße eindämmt. Daher kommt es, daß die Erkrankungen des regionären Lymphdrüsengebiets bei der tertiären Tuberkulose so ganz und gar im Hintergrund stehen. Daher kommt es ferner, daß so ausgedehnte Gewebsherde, wie sie die Lungenschwindsucht hervorbringen kann, verhältnismäßig selten zur Überschwemmung des Organismus mit ansiedelungsfähigen Tuberkelbacillen führen. Nur bei einem Zustand einer relativen Allgemeinimmunität ist überhaupt die Entwicklung der Lungenschwindsucht denkbar. Wäre diese relative Allgemeinimmunität nicht vorhanden, so wäre die Existenz größerer Organherde, von welchen aus dauernd Bacillen in den Kreislauf gelangen, mit dem Leben der Träger unvereinbar.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß das Schwergewicht der ärztlichen Fürsorge auf die Zeit des primären Komplexes zu legen ist. Es ist dies ein Standpunkt, der seit langem von *Petruschky* und neuerdings besonders eindringlich von *Hayek* vertreten wird. Die Prognose wird beim primären Komplex allgemein günstiger zu stellen sein als bei der tertiären Lungentuberkulose.

Unter diesem Gesichtspunkt der Prognose gewinnt die Differentialdiagnose zwischen primärem Komplex und tertiärer Tuberkulose praktisches Interesse. Die Unterscheidung der beiden Formen bietet nun dem, der sich über den Entwicklungsgang der Tuberkulose klar ist, im allgemeinen schon deshalb keine größeren Schwierigkeiten, weil erfah-



rungsgemäß die Tuberkulose der Erwachsenen praktisch *immer* der *tertiären* Form angehört. Auch die Auscultation und Perkussion wird bei allen erheblicher entwickelten Formen tertiärer Lungentuberkulose zur richtigen Erkennung der Krankheitsform führen, wobei die vorwiegende Lokalisation des Krankheitsbeginns in den Spitzen bekanntlich eine gewichtige Rolle spielt. Schwierigkeiten ergeben sich jedoch in den gar nicht seltenen Fällen, wo der Beginn der Tertiärperiode in das spätere Kindesalter fällt, in eine Zeit also, in welcher auch bei der Großstadtbevölkerung ein Primärkomplex noch sehr wohl vermutet werden kann. *Die Hilusregion des Röntgenbildes im Vergleich zu den Spitzenherden kann nach den erörterten Gesichtspunkten die klinische Diagnose weitgehend fördern.* Die anatomische Literatur enthält über das Vorkommen solcher Frühformen der isolierten Phthise genügend Angaben, wie *Aschoff* in seinem Referat auf dem Kongreß für innere Medizin 1921 hervorhebt. Unter dem Material unserer Klinik konnte ich in verschiedenen Fällen die beschriebenen röntgenologischen Charakteristika der Tertiärperiode beim tuberkulösen Kinde auffinden.

Ein besonders prägnantes Beispiel dieser Art ist der folgende Fall:

Walter W., 12 Jahre. Von Geburt an schwächliches Kind. Im 4. Lebensjahre Diphtherie mit nachfolgenden Lähmungen, welche langsam wieder zurückgingen. Später nie wesentlich krank, aber immer sehr mager. Jetzt seit mehreren Monaten Lungenstiche. Kein Husten. Starke Nachtschweiße. Im vorigen Jahre 8 bis 14 Tage lang Durchfall. Seitdem häufig Leibschmerzen, Kollern im Leib. Großvater mütterlicherseits an Kehlkopftuberkulose gestorben. Hinten über den Spitzen beiderseits ziemlich intensive Dämpfung. Daselbst zum Teil verschärftes Inspirium, zum Teil broncho-vesiculöses Atmen mit vereinzelten knackenden Geräuschen. Vorn links bis zum 2. Intercostalraum herab ebenfalls Dämpfung. In diesem Bereich spärliche feuchte Rasselgeräusche. Kein Husten. Kein Auswurf. Pirquet +. Zuerst remittierendes Fieber. Später fieberfrei. Besserung des Appetits. Höhensonnenkur. Wird nach längerer fieberfreier Periode in leidlich gutem Allgemeinzustand und mit einer Gewichtszunahme von 4 kg nach Hause entlassen.

Das Röntgenbild (Abb. 5) zeigt die intensiven Verschattungen in beiden oberen Lungenhälften *ohne wesentlichen Hilusbefund*. Besonders auf der linken Seite ist der Kontrast zwischen dem intensiven Lungenfeldschatten und der normalen Hilusregion deutlich.

Findet umgekehrt die tuberkulöse Erstinfektion im späteren Lebensalter statt, so entwickeln sich beim Erwachsenen die typischen anatomischen Drüsenveränderungen des primären Komplexes, wie wir sie sonst nur beim Kinde zu sehen gewohnt sind. Daß dies möglich ist, zeigt eine große Reihe von Untersuchungen, die an Angehörigen von Volksstämmen angestellt wurden, bei welchen die Tuberkulose nicht einheimisch ist. Die betreffenden Publikationen von *Gruber*, *Deycke*, *Westenhöfer*, *Metschnikoff* finden sich in dem erwähnten Referat von *Aschoff*

zitiert. Bei den Kulturvölkern sind diese Befunde zweifellos sehr selten. Immerhin kommen sie vor, wie der Fall von *Ranke* (72jähriger Mann) und der Fall von *Ghon* und *Potoschnik* (42jähriger Mann) beweist.

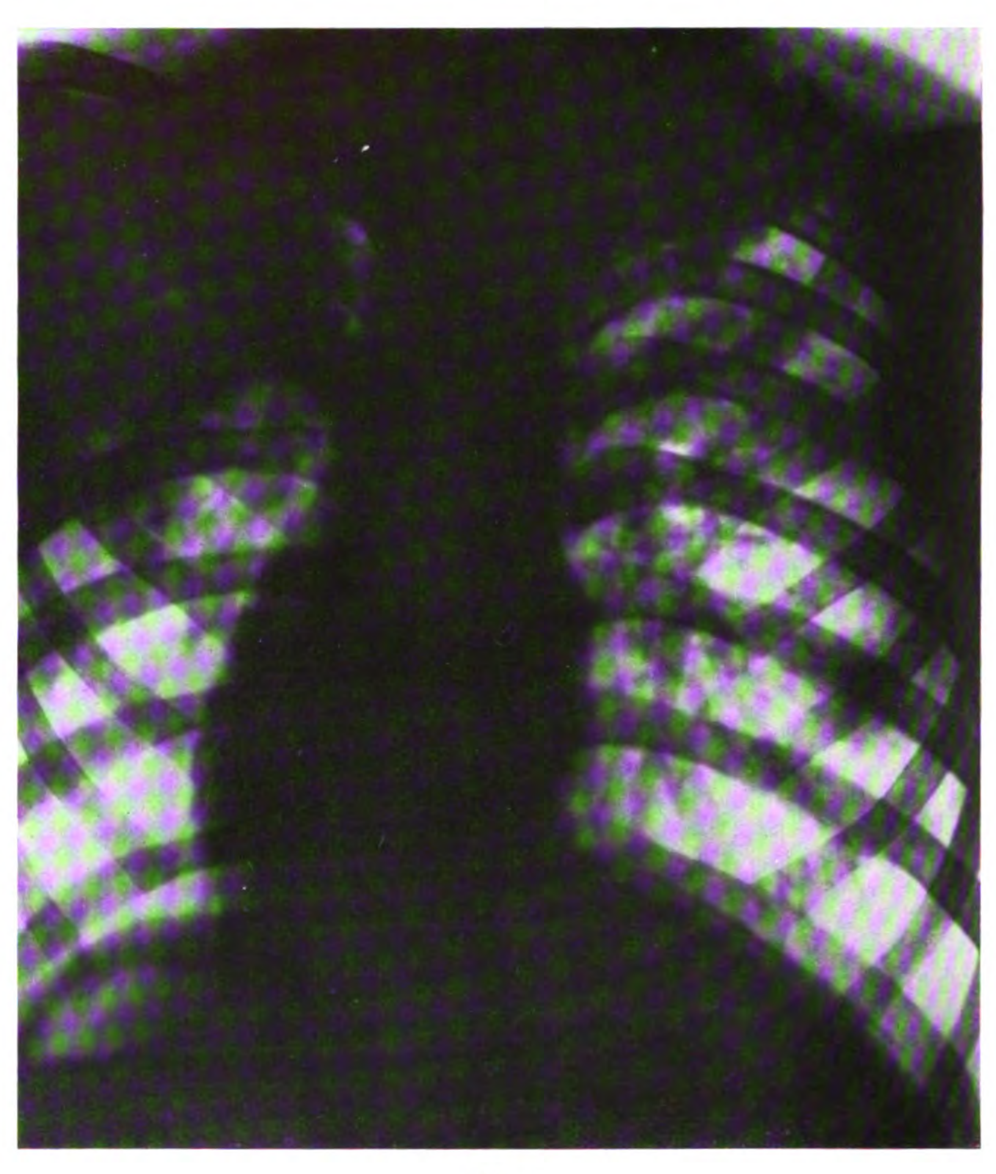


Abb. 5.

Es ist zu erwarten, daß in solchen seltenen Fällen auch das Röntgenbild die charakteristischen Hilusveränderungen — wenigstens bei stärkerer Ausbildung des primären Komplexes — aufweist. Eigene Erfahrungen in dieser Hinsicht habe ich nicht.

Bisher wurden die beiden Erscheinungsformen der Tuberkulose be-



sprochen, welche die weitaus häufigsten sind. Bekanntlich sind mit diesen beiden Haupttypen die Möglichkeiten der Krankheitsentwicklung nicht erschöpft. In einer verhältnismäßig geringen Anzahl von Fällen schreitet die Tuberkulose in unmittelbarem Anschluß an den primären Komplex weiter fort und nimmt dann meistens einen malignen Verlauf, welcher in relativ kurzer Zeit zum Tode des Kindes führt. Histologisch ist diese Form gekennzeichnet durch die ungemeine Heftigkeit der perifokalen Entzündung in den Lymphdrüsen und das rasche Fortschreiten der einsetzenden Verkäsung. Diese geht aber bald von der Drüse selbst auf die periadenitischen Entzündungszonen im Hilusgebiet über und führt schließlich durch ausgedehnte Gewebszerstörung zum Einbruch des hochvirulenten Infektionsmaterials in die Bronchien und damit zu einer Endobronchitis. Diese ist ihrerseits durch rasche Verkäsung der Bronchialschleimhaut ausgezeichnet. So kommt es vom Bronchiallumen aus zu einem Übergreifen des Prozesses auf das angrenzende Lungengewebe und zur Entstehung käsig pneumonischer Bezirke. *In diesen Fällen besteht der Begriff einer vom Hilus sich ausbreitenden Lungentuberkulose durchaus zu Recht*, wenngleich auch hier natürlich der Krankheitsbeginn im strengeren Sinne nicht in den Hilusdrüsen, sondern in einem oder mehreren *Ghon*schen Lungenherden zu suchen sein wird.

Im klinischen Verhalten äußert sich dieser Ablauf der anatomischen Veränderungen in schwerem Allgemeinzustand, hohem Fieber und einer sehr starken Tuberkulinüberempfindlichkeit. Nicht immer setzt diese von *Ranke* als anaphylaktisch bezeichnete Sekundärperiode der Tuberkulose im *unmittelbaren* Anschluß an den Primärkomplex ein. Es gibt offenbar Fälle, bei denen der Primärkomplex und die von ihm ausgehenden geringfügigen Metastasen längere Zeit bestehen können, bis dann die anaphylaktische Gewebsreaktion sowohl an den Hilusdrüsen wie an den Metastasen mit mehr oder minder unvermittelter Heftigkeit einsetzt, im allgemeinen verlaufen diese Fälle chronischer. An den anatomisch *völlig ausgeheilten* Primärkomplexen, wie wir sie meistens beim Erwachsenen finden, kommt ein solches akutes Aufflackern allerdings nicht mehr vor. Immer stehen die genannten Exacerbationen in kontinuierlichem Zusammenhange mit den Veränderungen der Frühtuberkulose. Sie stellen eine über die gewöhnlichen Formen des primären Komplexes hinaus fortschreitende Tuberkulose dar. Wie sich dies im Röntgenbild äußert, wird durch den folgenden Fall illustriert:

Emmy T., 10 Jahre. Eltern und Geschwister gesund. Auch in der weiteren Familie keine Lungenkrankheiten. Kinderkrankheiten wurden angeblich nicht durchgemacht.

Seit dem 7. Lebensjahre bestehen Drüsenschwellungen an beiden Halsseiten.

Seit einigen Wochen fühlt sich das Kind krank. Besondere Beschwerden bestehen nicht, nur ein allgemeines Gefühl der Schwäche und Hinfälligkeit. Seit




dieser Zeit, vielleicht auch schon etwas früher, haben sich die Halsdrüsenschwellungen vergrößert. Abends besteht häufig Hitzegefühl und ganz besondere Abgeschlagenheit.

Klinischer Befund: In der Entwicklung stark zurückgebliebenes Mädchen. Schwächliche Muskulatur, dürftiger Ernährungszustand, minimales Fettpolster. Blasse Farbe der Haut und der Schleimhäute. Beiderseits am Halse sind zahlreiche harte und weichere Drüsen bis zu Walnußgröße fühlbar.

Thorax lang, schmal. Hinten über beiden Spitzen Dämpfung, welche rechts tiefer herabreicht als links. Im Bereich der Dämpfung, besonders über deren oberen Teilen, ist das Atemgeräusch bronchial. In diesem Gebiet klingende Rasselgeräusche; weiter unten klanglose Rasselgeräusche, untermischt mit spärlichem Giemen.

Während der Beobachtungszeit von 17 Wochen bestanden meist febrile remittierende Temperaturen bis zu 39°, in der letzten Zeit nur noch subfebrile Temperaturen.

Die mehrmals angestellte *Pirquet*sche Probe fiel jedesmal stark positiv aus. Die in steigenden Konzentrationen (von $^1/_{100}$ mg bis $^5/_{100}$ mg) ausgeführte subcutane Tuberkulinprobe ergab bei der letzten Konzentration eine starke Allgemeinreaktion mit einer mehrere Tage anhaltenden Temperatursteigerung und eine deutlich nachweisbare Herdreaktion mit Vermehrung der Rasselgeräusche.

Das Röntgenbild (Abb. 6) zeigt in sehr ausgesprochener Weise die kompakten Schatten der von den rechtsseitigen Hilusdrüsen aus um sich greifenden Verkäsung und die zahlreichen Schatten neu entstandener Herde in den angrenzenden Lungenteilen.

Eine autoptische Kontrolle des Falles liegt nicht vor. Ob die Lungenherde vorwiegend durch Einbruch verkäsender Hilusdrüsen in das Bronchiallumen entstanden sind, läßt sich daher nicht mit Sicherheit behaupten. In Anbetracht der kompakten Drüsenherde im Hilusgebiet und der anamnestischen Angabe der raschen Verschlimmerung erscheint es jedoch erlaubt, einen solchen Analogieschluß mit Hilfe der ausgeführten allgemeinen anatomischen Grundlagen zu ziehen.

In solchen Stadien der sekundären Tuberkulose werden alle Möglichkeiten der Ausbreitung erschöpft, indem eben zu der lymphogenen Metastasierung des primären Komplexes und der hämatogenen Metastasierung der ersten Generalisationszeit das Fortschreiten auf dem Bronchialwege hinzukommt.

Die Fähigkeit zur anaphylaktischen Gewebsreaktion der Sekundärperiode ist nun lediglich in den Drüsen vorhanden, die noch von fortschreitenden Veränderungen der Primärzeit besetzt sind. In den nicht erkrankt gewesenen und in denjenigen Drüsen, in welchen alle lymphogenen Metastasen des primären Lungenherdes bereits bindegewebig oder kalkig ausgeheilt sind, tritt dagegen jetzt die Reaktionsfähigkeit auf tuberkulöse Herde im Wurzelgebiet ihrer Lymphbahnen schon zurück. Besonders in mehr chronisch verlaufenden Fällen wie dem vorliegenden nähert sich das Verhalten dieser Drüsengruppen mehr und mehr der geschilderten Reaktionslosigkeit der tertiären Phthise. Die Betrach-



tung der linken Seite des Bildes zeigt denn auch den geringen Hilusschatten trotz der bereits ausgedehnten Spitzeninfiltration.

Ein analoges, wenn auch nicht so intensives Aufflackern der alten

Abb. 6.

Herde hat, nach der raschen Zunahme der Schwellungen zu urteilen, offenbar auch in der beiderseitigen cervicalen Drüsenkette stattgefunden, in welcher man die zahlreichen alten Kalkschatten im Röntgenbilde sehr deutlich sieht. Man wird also mit großer Wahrscheinlichkeit an-

nehmen können, daß auch in diesem tuberkulös erkrankten Gewebe die durch den Kalk dokumentierte Ausheilung nur eine unvollständige und regionär begrenzte war.

In dem vorliegenden Fall finden sich demnach die verschiedenen Ausbreitungsweisen und die verschiedenen sich scheinbar widersprechenden Drüsenreaktionen vergesellschaftet. Das Röntgenbild vermag den Einblick in die Pathogenese des jetzigen Zustandes wesentlich zu erleichtern.

Neben der anaphylaktischen Gewebsreaktion in den Drüsenherden, welche noch aus der Zeit des isolierten Primärkomplexes stammen, ist das leichte Angehen neuer hämatogener Metastasen das Hauptcharakteristikum der Sekundärperiode. Von den Zeichen geringfügiger Generalisation, wie wir sie noch während der Ausbildung des primären Komplexes finden, bis zur Miliartuberkulose gibt es eine fortlaufende Reihe von Übergängen. Diese Bereitschaft zu tuberkulösen Gewebserkrankungen auf Bacilleneinschwemmungen vermittels des Blutstromes unterscheidet die Sekundärzeit in wesentlicher Weise von der tertiären Periode der isolierten Organphthisen. In dieser letzteren Krankheitsepoche führen nur ganz besonders massige Einbrüche des tuberkulösen Virus in die Blutbahn zur miliaren Aussaat, welche dann aber eben wegen des sehr viel stärkeren Insultes dem Leben des Trägers auch fast immer rasch ein Ende setzt. Es ist deshalb, wie zuerst *Weigert* nachgewiesen hat, die *Gefäßtuberkulose* die Vorbedingung für die Entstehung einer miliaren Aussaat bei der Spättuberkulose, sei es, daß ein tuberkulöser Herd per continuitatem auf die Gefäßwand fortschreitet oder daß sich im Blut kreisende Tuberkelbacillen an irgendwelchen Stellen der Gefäßwand ansiedeln, und dort zum Gefäßtuberkel führen, dessen Zerfall die Bacillenüberschwemmung zur Folge hat. Bei der Miliartuberkulose des Kindesalters wird der Gefäßherd dagegen sehr häufig vermißt. Diese Miliartuberkulosen entstehen durch Generalisationsschübe, die sich von dem dauernden aber geringfügigen Hineingelangen des Virus in die Blutbahn von den Einmündungsstellen der erkrankten Lymphbahnen aus nur graduell unterscheiden. Gegenüber der Gleichheit der von einem Gefäßherd gesetzten miliaren Metastasen liegt dann eine auffallende dem verschiedenen Alter entsprechende Ungleichheit in der Größe der einzelnen Knötchen vor. Im klinischen Verhalten zeigt sich ein mehr chronischer Verlauf in einzelnen Schüben. Dieser längeren Dauer der Erkrankung entspricht dann bei der Sektion auch meistens eine Durchschnittsgröße der einzelnen Herdchen, die nicht selten erheblich über die Dimensionen eines Hirsekorns hinausgeht.

Diese großknotigen Miliartuberkulosen des Kindesalters lassen sich im Röntgenbild meistens sehr leicht darstellen, im Gegensatz zu den feinkörnigen Aussaaten bei der Spättuberkulose, deren röntgenologischer Nachweis nicht selten erhebliche Schwierigkeiten macht.

Die großknotige Miliartuberkulose des Kindesalters erscheint damit in gewisser Weise auch durch das Röntgenbild charakterisiert. Ich möchte indes nicht behaupten, daß diese Charakteristika auf jeden Fall zutreffen und insbesondere nicht, daß sie ein sicheres Unterscheidungsmerkmal gegenüber den miliaren Aussaaten der Spättuberkulose darstellen. Eine Durchsicht unserer Aufnahmen von Miliartuberkulose der verschiedensten Lebensalterklassen ließ in den meisten Fällen eine sichere Unterscheidung nicht zu. Es war aber doch auffällig, daß die Platten mit ganz besonders feinen und gut umgrenzten Schattenfleckchen von Erwachsenen stammten. Diese Röntgenbilder zeigten auch im Hilusgebiet keine Charakteristika der Frühtuberkulose. Es erscheint daher berechtigt, auf diesen Unterschied hinzuweisen, zumal er mit den Erfahrungen der pathologischen Anatomie übereinstimmt und mit dazu dienen dürfte, die Resultate des Röntgenverfahrens in die biologisch-anatomische Betrachtungsweise der Tuberkuloseentwicklung einzureihen.

Im Gesamtbilde des chronischen Infektionsprozesses, welchen die Tuberkulose des Kulturmenschen darstellt, ist die Periode der isolierten Organphthisen ein verhältnismäßig kleiner Ausschnitt. Seine alleinige Betrachtung ohne Zusammenhang mit dem Ganzen kann zu keinen grundlegenden Erkenntnissen führen. Nach den an großem Material durchgeführten Untersuchungen von *Küss*, *Albrecht*, *Ghon* und zuletzt insbesondere von *Ranke* kann an dieser Tatsache niemand mehr zweifeln.

Trotzdem nehmen in der Tätigkeit, welche die Tuberkulose vom Kliniker und vom praktischen Arzt erfordert, die isolierten Organphthisen und unter ihnen insbesondere die Lungenschwindsucht den breitesten Raum ein, denn sie sind es vor allem, die den tuberkulösen Menschen krank machen. In der Therapie der Lungentuberkulose nehmen vor der Hand die klimatisch-diätetischen Faktoren immer noch den ersten Platz ein. Mehr und mehr beginnt daneben die spezifische Behandlung ihre Stellung zu behaupten. Beide Verfahren haben die Unterstützung der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus gegen die Ausbreitung des tuberkulösen Virus zum Ziel. Den Stand dieser Abwehrkräfte festzustellen, ist daher die Hauptaufgabe der Diagnostik. Aus ihrer Lösung erwächst folgerichtig die Erkenntnis der Prognose.

Bei dieser Art der diagnostischen und prognostischen Fragestellung hat das *Röntgenverfahren* neuerdings durch die Untersuchungen von *Küpferle* und *Gräff* erneutes Interesse gewonnen. Die genannten Autoren gingen von der Voraussetzung aus, daß der anatomische Charakter der jeweilig jüngsten bei der Lungentuberkulose entstehenden Herde den Stand der Abwehr und damit die Prognose der Krankheit bestimmten. Der Wert der Röntgenuntersuchung für die ärztliche Beurteilung des Falles hängt unter dieser Voraussetzung davon ab, ob es gelingt, die anatomische Beschaffenheit eines Herdes aus seinem Schatten im



Röntgenbild zu erkennen. Daß dies möglich ist, haben *Küpferle* und *Gräff* in ihren mühevollen und sorgfältigen Vergleichsuntersuchungen erwiesen. Sie unterscheiden unter Benutzung der neuen *Aschoff*schen Nomenklatur zwei Hauptformen des tuberkulösen Herdes: den acinös nodösen und den sublobulär käsigen Herd.

Der erstere stellt als Ausdruck einer kräftigen cellulären Abwehrleistung ein Granulationsgewebe dar. Dieses erfüllt zunächst nur einen Bronchiolus respiratorius mit den daranhängenden Alveolen. Sehr bald aber verschmelzen mehrere benachbarte Gebilde dieser Art zu einem knötchenförmigen Produkt, das in der Peripherie sich mit bindegewebig indurierenden Veränderungen scharf gegen die Umgebung abgrenzt, während im Zentrum ein mehr oder minder großer Verkäsungsbezirk entsteht. Das ganze Gebilde hat eine kleeblattförmige oder mehr längliche hakenartige Gestalt und ist von der Größenordnung einiger miliarer Tuberkel.

Diesen anatomischen Eigenschaften entsprechend erzeugt der acinösnodöse Herd im Röntgenbild einen kleinen, gut umgrenzten Schatten, der wegen des geringen Durchmessers des Objektes von verhältnismäßig geringer Intensität ist. Die Hakenform ist oft gut zu erkennen, seltener die Kleeblattform.

Der sublobulär käsige Herd entwickelt sich aus einem acinös käsigen Herd, indes ist dieses erste Stadium des exsudativen Prozesses nur selten in gut charakterisierter Form aufzufinden. Das rasche Fortschreiten der Exsudation führt sehr bald zu einer Ausdehnung des Herdes auf Bezirke von sublobulärer und lobulärer Größe. Entsprechend der allmählichen Abnahme der Exsudation gegen die Peripherie des Herdes hin erscheint dieser gegen das umgebende Gewebe unscharf abgegrenzt. Diese im Charakter des Prozesses liegende geringe Neigung zur Umgrenzung führt rasch zum Konflux benachbarter Herde.

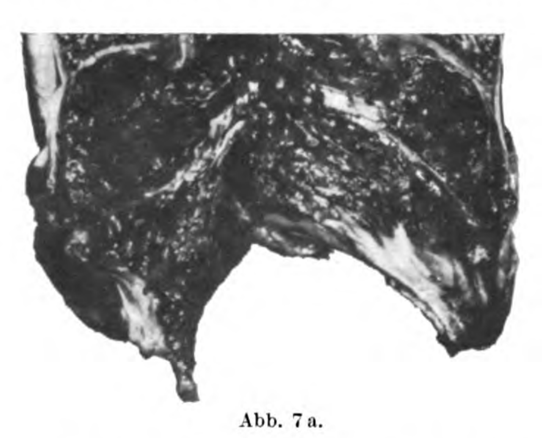


Abb. 7a.

Die Herdschatten der exsudativen Phthise auf der Röntgenplatte sind dementsprechend erstens größer als die Schatten der acinösnodösen Herde. Zweitens sind sie wegen des größeren Durchmessers des schattengebenden Objektes (wahrscheinlich auch wegen seiner größeren Dichte) intensiver. Drittens sind sie sehr viel weniger scharf begrenzt und konfluieren vielfach.

Diese Möglichkeit, aus den Schatten des Röntgenbildes auf den anatomischen Charakter der tuberkulösen Herde zu schließen, erwies sich auch an unserem Material. Wir haben seit dem Erscheinen der



Arbeit von *Gräff* und *Küpferle* auf diese Dinge bei der Sektion geachtet. Nachdem wir uns von der prinzipiellen Durchführbarkeit der feineren röntgenologischen Herdcharakteristik überzeugt hatten, haben wir

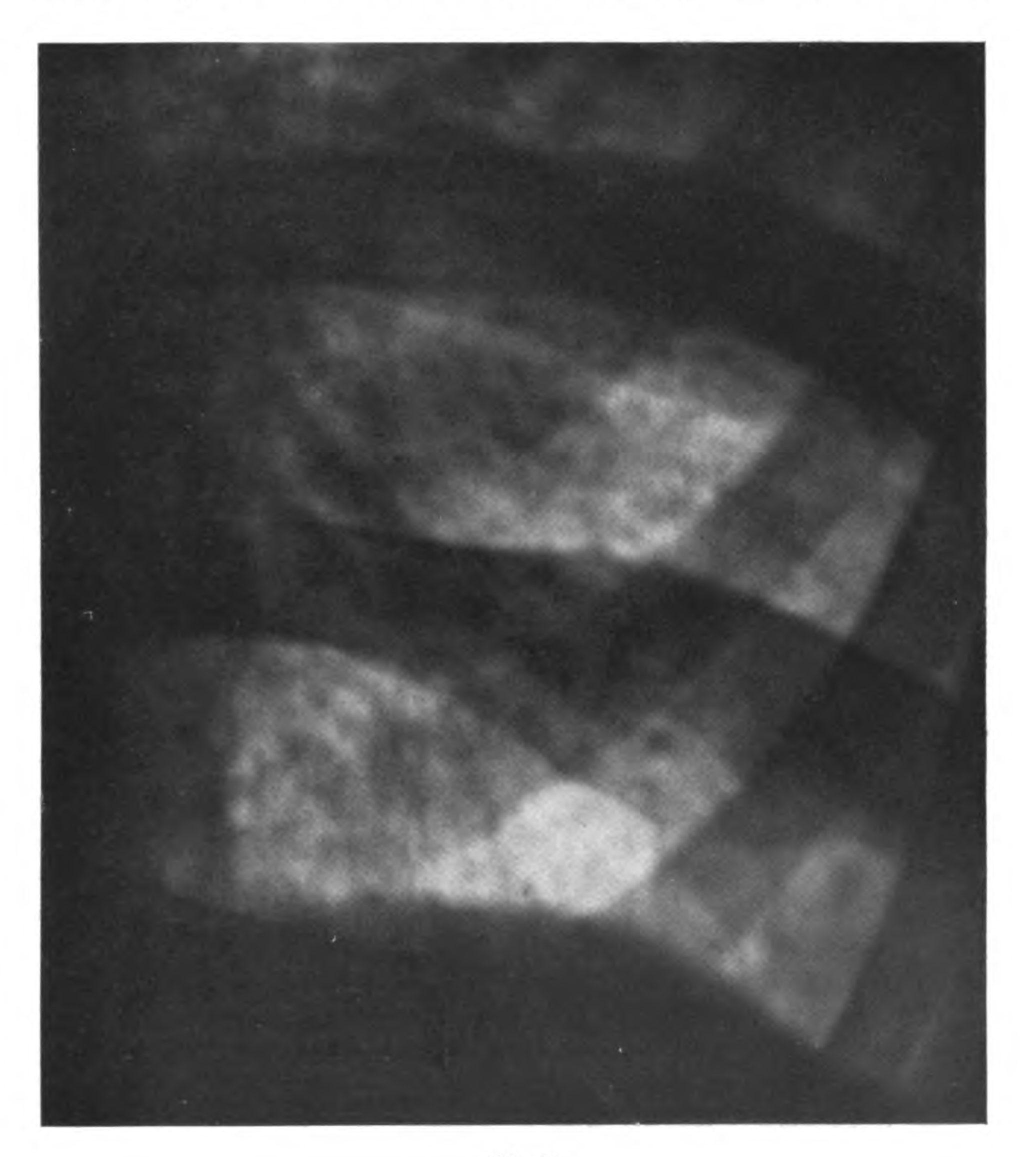


Abb. 7 b.

25 Fälle genauer untersucht und protokolliert[1]). Aus diesem Material seien zunächst zwei demonstrable Fälle angeführt:

[1]) Die Untersuchungen wurden durch das Entgegenkommen des pathologischen Instituts (Geh.-Rat *Jores*) wesentlich erleichtert und gefördert. Herrn Dr. *Büsing*, der alle mikroskopischen Präparate anfertigte, möchte ich auch an dieser Stelle besonders danken.



1. Werner B., 22 Jahre. *Sektion der rechten Lunge:* In der Spitze eine stark zerklüftete Kaverne, welche von Bindegewebszügen durchsetzt ist. In der Umgebung der Kaverne und von da an abwärts zahlreiche verkäste Herde, zwischen denen eine lebhafte Bindegewebswucherung vorhanden ist. In den unteren Teilen der rechten Lunge verstreute kleine grauweißliche Knötchen, welche etwas über die Schnittfläche prominieren. Zum Teil stehen sie in kleineren Gruppen beieinander. (Siehe Abb. 7 a). Die größeren dieser Herdchen zeigen eine makroskopisch eben wahrnehmbare zentrale Verkäsung. Das mikroskopische Bild dieser Stellen zeigte fast vorwiegend die Merkmale der produktiven Tuberkulose. Man sieht mehrere Tuberkel. Sie sind, wie die Untersuchung bei starker Vergrößerung ergibt, aus Epitheloidzellen aufgebaut. Im Zentrum zeigen sie Verkäsung. In jedem Gesichtsfeld liegen mehrere typische Riesenzellen.



Abb. 8 a.

Das Röntgenbild (Abb. 7 b) zeigt in diesem Abschnitt zahlreiche kleine Schattenflecke von ziemlich guter Umgrenzung. Die gegenüber der Zahl der Herdchen im anatomischen Präparat sehr viel größere Zahl der Schattenflecke im Röntgenbild erklärt sich naturgemäß daraus, daß das Röntgenbild die Projektion *aller* hintereinanderliegenden Frontalebenen der Lunge auf einer Fläche darstellt, während der Schnitt nur *einer* Frontalebene entspricht.

2. Walter H., 19 Jahre. *Sektion der rechten Lunge:* Die rechte Lunge zeigt in allen ihren Teilen ziemlich gleichmäßig vermehrte Konsistenz. Auf der Schnittfläche zahlreiche, unscharf begrenzte, den Acinis entsprechende, dicht zusammenstehende Herde von gelblich weißer Farbe (Abb. 8 a).

Das mikroskopische Bild zeigt die Charakteristica der exsudativen Phthise: ausgedehnte Verkäsungsbezirke und mit Exsudat gefüllte Alveolen, deren Wände gut erhalten sind. Das Röntgenbild (Abb. 8b) zeigt, insbesondere in seinen lateralen Teilen, die charakteristischen Schatten der beschriebenen exsudativen Herde. Sie sind ziemlich intensiv, unscharf begrenzt und konfluieren vielfach zu homogenen Schattenpartien.

An dieser Stelle müssen einige Bemerkungen über die Technik solcher Aufnahmen Platz finden.

Da es bei diesen Untersuchungen in erster Linie auf die *Umgrenzung* der Herdschatten ankommt, so müssen alle Unschärfen, die nicht auf

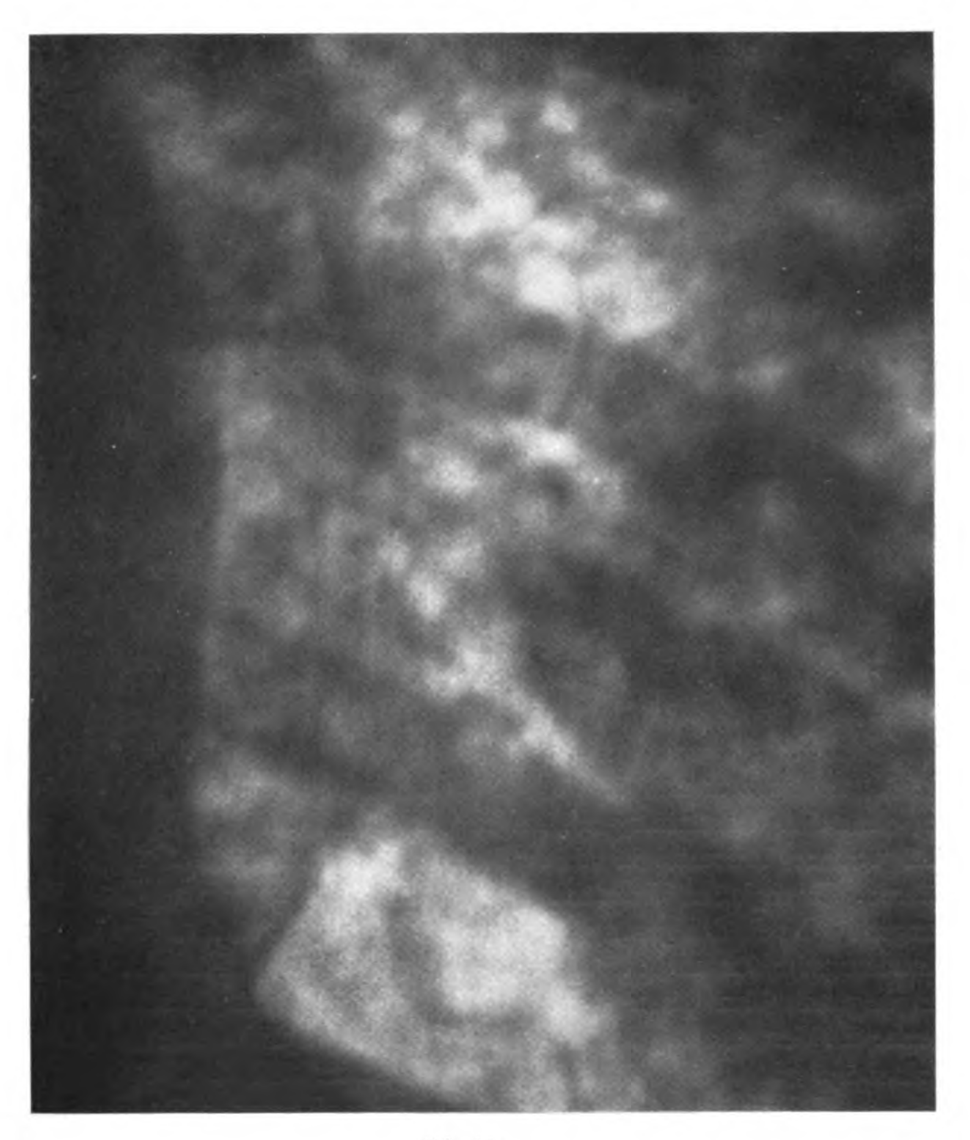


Abb. 8 b.

die anatomische Natur des Herdes selbst, sondern auf die Methodik der röntgenographischen Darstellung zurückgeführt werden müssen, soweit als irgend möglich ausgeschaltet werden. Als Ursachen von Unschärfen, die durch die Methodik zustande kommen können, sind anzuführen: 1. ungenügende Durchführung des Atemstillstandes, 2. unscharfer Fokus



der Röhre, 3. Verwendung eines Verstärkungsschirmes. Von diesen drei Übelständen dürfte der zweite am leichtesten zu beseitigen sein, da es nicht schwer ist, sich Röhren mit genügend kleinem Brennfleck zu verschaffen. Schwieriger dagegen ist die gleichzeitige Berücksichtigung des ersten und dritten Punktes. Das Weglassen des Verstärkungsschirmes erfordert bei gleichbleibender Röhrenbelastung eine Erhöhung der Expositionszeit um das 6—8fache. Steigert man, um die Expositionszeit möglichst herabzudrücken, die Belastung, so überschreitet man sehr bald das zulässige Maß. Bei den sonst so gut bewährten Coolidgeröhren der üblichen Konstruktion braucht man z. B. für die mit weicher Strahlung vorgenommene Lungenaufnahme eines Erwachsenen in 60 cm Abstand mindestens 6 Sekunden, oft noch mehr, wenn man die zulässige Belastung von 40—50 Milliamp. nicht überschreiten will. Für einen Kranken mit fortgeschrittener Lungentuberkulose ist ein so langes Anhalten des Atems oft völlig unmöglich. Man erhält dann fast immer unscharfe Aufnahmen. Gegenüber diesem Übelstand nimmt man die durch den Verstärkungsschirm hervorgerufene Unschärfe gern in Kauf. Sie ist bei guten Fabrikaten und bei rechtzeitigem Ersatz gealteter Exemplare nicht groß. Dagegen ist der Vorteil der auf den 6. Teil abgekürzten Belichtungszeit ein eminenter. Ich glaube also das Beibehalten des Verstärkungsschirmes im allgemeinen empfehlen zu dürfen. Neuere Versuche mit gashaltigen Röhren haben mir allerdings gezeigt, daß es doch möglich ist, die Belichtungszeit auch ohne Verstärkungsschirm in Grenzen zu halten, in denen der absolute Atemstillstand auch für den Schwerkranken erträglich ist. Bei Benutzung der von der Firma Gundelach neuerdings herausgebrachten „Weichstrahlröhre“ fertigten wir gut belichtete Lungenaufnahmen bei 100 Milliamp. Belastung in 1 Sekunde an, ohne den Verstärkungsschirm zu verwenden. Es ist wahrscheinlich, daß weitere Versuche in dieser Richtung zu brauchbaren Resultaten führen. Unter allen Umständen aber ist davor zu warnen, die Belichtungszeit durch Steigerung der Strahlenhärte abzukürzen. Eine harte Strahlung ist für alle feineren Darstellungen intrapulmonaler Gebilde ungeeignet. Von einem gewissen Vorteil bei diesen Aufnahmen ist ferner die Verwendung der *Albers-Schönberg*schen Tubusblende. *Albers-Schönberg* verwendete die Blende bekanntlich bei Spitzenaufnahmen. Neuerdings ist sie gerade für den vorliegenden Zweck wieder von *Peters* empfohlen worden. Wir können dieser Empfehlung zustimmen. Die Wirkung der Blende beruht bekanntlich in der Abhaltung der von der Glaswand der Röhre herkommenden Streustrahlen.

Wenn es nun als erwiesen betrachtet werden kann, daß die Röntgenuntersuchung den anatomischen Charakter der Herdbildungen am Lebenden aufzudecken vermag, so ist eine andere Frage die, inwieweit sich diese Erkenntnis für die diagnostische und prognostische Beurteilung

des Einzelfalles verwerten läßt. Daß die produktive Form der Lungentuberkulose eine bessere celluläre Abwehr innerhalb des Organs kennzeichnet und deshalb prognostisch besser beurteilt werden muß, ist nicht zu bezweifeln. Die Überlegenheit des Röntgenverfahrens über die übrigen Untersuchungsmethoden in der Feststellung der Form der Tuberkulose kann wohl ebenfalls als sicher angenommen werden. *Romberg* hat dies auf Grund seiner langjährigen Erfahrungen ausdrücklich betont. Er hat diese Ansicht in einem kurzen, 1914 erschienenen Aufsatz[1]) ausgesprochen, welcher bereits das Wesentliche der Ergebnisse enthält, zu denen später unabhängig von ihm *Küpferle* und *Gräff* durch ihre ausgedehnteren Untersuchungen auch gekommen sind.

Bei der prognostischen Beurteilung der Gesamterkrankung erfährt der Wert des Lungenbildes nun zunächst in den Fällen eine wesentliche Einschränkung, bei welchen zugleich tuberkulöse Erkrankungen anderer Organe vorhanden sind. Insbesondere kommen hier die Ausscheidungswege des Sputums, der Darm und die oberen Luftwege als Sitz sekundärer Erkrankungen in Betracht. Es trägt dann die Tuberkulose dieser Organe zur raschen Konsumption der Körperkräfte und schließlich zum Tode ihr Teil bei, während der Lungenprozeß, obwohl auch er meistens fortschreitet, doch bis zum Schluß vorwiegend produktiver Natur bleiben kann. Ein Beispiel dieser Art ist der folgende Fall:

Ernst Sch., 29 Jahre. *Anamnese*: Fühlt sich erst seit wenigen Wochen krank. Früher immer gesund bis auf eine normal verlaufene Lungenentzündung Weihnachten 1919. Krieg mitgemacht. Im Vordergrund der jetzigen Beschwerden stehen Heiserkeit und Schmerzen beim Schlucken. Kein Husten. Kein Auswurf. Guter Appetit. Normaler Stuhl.

Aufnahmebefund (16. IV. 1921). Vorn über der rechten Spitze und weiter herab bis zur 2. Rippe deutliche Dämpfung. Daselbst verschärftes bis bronchovesiculäres Atmen mit vereinzelten klingenden Rasselgeräuschen. Über der linken Spitze vorn leichte Schallverkürzung, verschärftes Atmen mit verlängertem Exspirium; vereinzelte klingende Rasselgeräusche; weiter unten Giemen, Pfeifen und klanglose Rasselgeräusche. Hinten Dämpfung über der rechten Seite mit mäßig zahlreichen klingenden Rasselgeräuschen. Hauchendes Atmen über der rechten Spitze. Links leichte Schallverkürzung neben der Wirbelsäule; vereinzelte klingende Rasselgeräusche. — Lungengrenzen vorn und hinten wenig verschieblich. Laryngoskopischer Befund: tuberkulöse Ulcera auf beiden Stimmbändern. — Wenig Sputum. Darin Tuberkelbazillen nachweisbar. Normaler Stuhl. — Temperatur zeigt starke Tagesschwankungen mit subfebrilen und leicht febrilen abendlichen Zacken. Schwach allergische Reaktion gegen Alttuberkulin. Röntgenbild der Lunge: In den oberen Lungenfeldern ziemlich intensive Verschattungen mit einzelnen hervotretenden Strängen. In den unteren Lungenfeldern waren die charakteristischen Schatten produktiver Herde nachweisbar.

Verlauf: Progrediente Verschlechterung. Es wird eine kombinierte Behandlung mit Krysolgan und Alttuberkulin versucht. Da Pat. auf ganz geringe Dosen Alttuberkulin (0,05 mg) mit Fieber reagiert, wird die Tuberkulinbehandlung bald

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 34.



abgebrochen. Auch die Krysolganbehandlung muß abgebrochen werden, weil der Pat. nach jeder Einspritzung mit einer Verschlechterung des subjektiven Befindens reagiert. Der Lungenprozeß nimmt nach dem auscultatorischen und perkussorischen Befund ständig zu. Auch im Röntgenbild ist eine caudalwärts fortschreitende Zunahme des Befundes festzustellen, wobei die neu entstandenen Schatten wieder die Merkmale produktiver Herde tragen. In beiden Spitzenfeldern treten Kavernenzeichen auf. Zunahme der Sputummengen. Dauernd Fieber. Zunehmender Verfall der Körperkräfte. 27. VI. 1921 Exitus.

Sektion: Beide Oberlappen bieten ein ähnliches Bild. Sie zeigen vermehrte, derbe Konsistenz. Auf der Schnittfläche findet man mehrfach buchtige Hohlräume mit derber Wandung von etwa Haselnußgröße, meist mit einem Bronchus kommunizierend. Im rechten Oberlappen ein größerer Hohlraum, etwa walnußgroß. Zwischen den Hohlräumen ziehen derbe Stränge von weißlicher Eigenfarbe, meist jedoch schwärzlich pigmentiert. Die übrigen Lungenabschnitte zeigen rechts und links ebenfalls ein ziemlich übereinstimmendes Bild. *Man findet im sonst lufthaltigen Lungengewebe ziemlich zahlreiche, den Acinis entsprechende, weißliche Knötchen, meist scharf begrenzt.* Zwischen ihnen teilweise auch weißliche Bindegewebsstränge mit schwärzlicher Pigmentation. Nur an vereinzelten Stellen ist die Begrenzung der Herde etwas unschärfer.

Außerdem findet sich eine Larynxtuberkulose mit derben Schleimhautinfiltrationen und Geschwüren und eine ausgedehnte ulceröse Tuberkulose des Coecum.

Die Schwere des Krankheitsverlaufs wurde in dem beschriebenen Fall wesentlich beeinflußt durch die ausgedehnte Tuberkulose des Kehlkopfs und des Coecum. Es kann aber nach der obigen Schilderung des Verlaufs kaum zweifelhaft sein, daß die fortschreitende Lungentuberkulose schließlich die Haupttodesursache war. Trotzdem erfolgte dieser Fortschritt unter Bildung immer neuer typischer acinös-nodöser Herde, wobei die älteren Herde nicht einmal die Neigung zur exsudativen Umwandlung, sondern eher zur bindegewebigen Ausheilung zeigen, wie auch die mikroskopische Untersuchung der Herde ergab.

Daß der Charakter der neugebildeten Herde als prognostisches Zeichen manchmal nur mit großer Vorsicht zu bewerten ist, wird noch augenscheinlicher in Fällen, bei denen sich die tertiäre Tuberkulose nur oder wenigstens ganz überwiegend in den Lungen lokalisiert und wo sie trotz acinös-nodöser Natur der neugebildeten Herde doch zu fortschreitender Krankheit und zum Tode führt. Auch hierfür kann ich aus unserem Material ein typisches Beispiel anführen.

Olga G., 22 Jahre. *Anamnese*: Früher immer etwas schwächlich, aber nie wesentlich krank. Seit 1 Jahre Husten, Bruststechen und zunehmende Schwäche. Starke Nachtschweiße. Zeitweise hohes Fieber.

Befund: Auscultatorischer und perkussorischer Kavernenbefund im linken Oberlappen. Dämpfung über der linken Seite vorn und hinten mit zahlreichen zum Teil klingenden Rasselgeräuschen. Atemgeräusch broncho-vesiculär. Rechts Dämpfung über der Spitze, aber keine Rasselgeräusche. Kavernensputum. Zahlreiche Tuberkelbacillen.

Verlauf: Der weitere Verlauf war ein sehr rascher. Dauernd hohe Temperaturen. Zunehmender Kräfteverfall. Anergie gegenüber Alttuberkulin.

Sektion: Sehr große Kaverne im linken Oberlappen. *Beide Lungen zeigen auf den Schnittflächen zahlreiche graugelbliche Knötchen vom Charakter acinös-nodöser Herde.*

Die angeführten Beispiele könnte ich trotz unseres relativ geringen Materials noch um einige Fälle vermehren. Sie zeigen, daß der anatomische Charakter der jüngsten tuberkulösen Herde nicht immer ein prognostisches Zeichen von brauchbarer Zuverlässigkeit darstellt und dürften daher geeignet sein, vor einer allzu enthusiastischen Beurteilung der neuen röntgenologischen Prognostik zu warnen.

Nach den angestellten Untersuchungen bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß das Hauptgewicht auch bei der Lungenschwindsucht mehr auf eine röntgenologische Entwicklungsdiagnose als auf eine Zustandsdiagnose zu legen ist. *Es kommt darauf an, ob der tuberkulöse Prozeß stillsteht oder ob er fortschreitet. Um dies festzustellen, bietet die Röntgenuntersuchung eine Handhabe, die den übrigen klinischen Untersuchungsmethoden überlegen sein wird, solange die Tuberkulose der Lungen das Krankheitsbild beherrscht.* Die durch *Küpferle* und *Gräff* angebahnte röntgenologische Differenzierung des anatomischen Herdcharakters behält ihre Bedeutung vor allem in den Fällen bei, in welchen die frischen Herde *exsudativen* Charakter zeigen. Solche Fälle geben wohl stets eine schlechte Prognose. Der umgekehrte Schluß jedoch, daß der produktive Charakter der jüngsten Herde eine gute Prognose bedeutet, kann zu schwerwiegenden Irrtümern führen. Günstiger liegen die Verhältnisse schon dann, wenn man durch fortlaufende Röntgenuntersuchung verfolgt, was aus den neugebildeten produktiven Herden wird. Wandeln sie sich rasch in exsudative um, so ist die Prognose meist schlecht. Man kann eine solche Umwandlung nicht selten im Röntgenbild verfolgen. Bei diesen fortlaufenden Untersuchungen ist die Beurteilung der Belichtungsqualität der zu vergleichenden Platten ein noch notwendigeres Erfordernis als bei den Veränderungen des Primärkomplexes.

Zusammenfassung.

1. Der anatomische Entwicklungsgang der menschlichen Lungentuberkulose, wie ihn insbesondere *Ranke* auf Grund seiner Hilusdrüsenuntersuchungen gekennzeichnet hat, ist auch im Röntgenbilde erkennbar. Die Eigentümlichkeiten der Gewebsreaktionen, welche die verschiedenen Perioden des Tuberkuloseablaufs charakterisieren, lassen sich im Prinzip auch röntgenographisch darstellen. Insbesondere gilt dies für das Verhältnis zwischen der tuberkulösen Erkrankung des Lungengewebes und der tuberkulösen Erkrankung des zugehörigen Lymphstromgebietes. Die bestimmende Form der anatomischen Reaktion ist von Wichtigkeit für die klinische Beurteilung des Einzelfalles. Die

Charakteristik der Krankheitsperiode vermittelst des Röntgenbildes ist besonders in den Fällen von Bedeutung, in welchen der Entwicklungsgang der Tuberkulose beschleunigt ist, so daß die Spätform der Lungentuberkulose schon ins Kindesalter fällt.

2. Bei der Spätform der Lungentuberkulose, der Lungenschwindsucht, lassen sich die beiden Hauptformen der Herdbildung, die produktive und die exsudative, im Röntgenbild unterscheiden. Der Charakter der neugebildeten Herde bestimmt in gewisser Weise die prognostische Beurteilung des Falles. Ein Fortschreiten der Erkrankung mit exsudativer Herdbildung ist als Zeichen der unterliegenden Abwehrkräfte des Gewebes prognostisch ungünstig. Neugebildete produktive Herde kennzeichnen eine gute Abwehr des Gewebes gegen das Vordringen des tuberkulösen Virus und sind daher im allgemeinen als prognostisch günstiger aufzufassen. Von dieser Regel gibt es jedoch wesentliche Ausnahmen, indem die Krankheit nicht selten, trotz vorherrschend produktiven Charakters der neugebildeten Herde, unaufhaltsam fortschreitet und zum Tode führt. Diese Fälle schränken den Wert der auf das Röntgenbild aufgebauten Prognostik wesentlich ein. Eine weitere Einschränkung erfährt sie durch die häufige tuberkulöse Miterkrankung anderer Organe, insbesondere der Ausscheidungswege des Sputums (Kehlkopf, Darm). In solchen Fällen kann die Konsumption der Körperkräfte rasch zunehmen, während der Lungenprozeß bis zum Tode ganz vorwiegend produktiver Natur bleibt. Der Hauptwert des Röntgenverfahrens liegt daher in der Möglichkeit, festzustellen, ob der Lungenprozeß fortschreitet oder stillsteht. Hierin ist das Röntgenbild den übrigen klinischen Untersuchungsmethoden an Sicherheit überlegen. Die Bestimmung des Herdcharakters ist zwar auch von erheblichem Wert, doch beschränkt sich dieser vorwiegend auf die Feststellung exsudativer Prozesse, welche immer ein prognostisch ungünstiges Zeichen sind.



Über die Blutdruckschwankungen bei Nierenkrankheiten und ihre Ursachen.

Von

August Arrak.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Dorpat [Direktor: Prof. *E. Masing*].)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Oktober 1922.)

Es wird allgemein angenommen, daß der Blutdruck vieler Nierenkranker labil ist und stark schwankt. Unter anderen fanden *Loeb*[1]), *Israel*[2]), *Moog* und *Schürer*[3]) bei ihren Kranken bedeutende Schwankungen des Blutdruckes, und zwar sowohl zwischen Morgen und Abend als auch von Tag zu Tag. Ähnliche Schwankungen beschrieb auch *Fahrenkamp*[4]) speziell bei der Hypertonie. Über die Ursache dieser Labilität sind verschiedene Ansichten geäußert worden, die aber eine befriedigende Erklärung des Phänomens bisher nicht zu geben vermochten. Auch die recht plausibel klingende Annahme, daß die nephritische Steigerung und die gleichzeitige Inkonstanz des Blutdruckes auf einer veränderten Einstellung der vasomotorischen Zentren, einer Erhöhung und einer Labilität ihres „Tonus" beruhe, gibt erstens keine Antwort auf die sofort sich einstellende wichtige Frage, warum die kranke Niere auf das Gefäßzentrum gerade so wirkt, und zweitens vermag sie auch viele Eigentümlichkeiten der nephritischen Blutdruckkurve, z. B. die von *Moog* und *Schürer* und anderen beschriebenen abendlichen Steigerungen des Blutdruckes, nicht genügend verständlich zu machen. Gerade die Regelmäßigkeit dieser abendlichen Steigerungen ist nicht leicht begreiflich, wenn wir davon ausgehen, daß der Gefäßtonus labil, d. h. schwankend ist; wir müßten dann erwarten, daß der Druck ganz unregelmäßig schwanke.

Wenn der Blutdruck des Nephritikers in größerem Ausmaße schwankt als der des Gesunden, so kann das zunächst zweierlei Ur-

[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**.
[2]) Volkm. Vortr. S. 449/450.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 17.
[4]) Med. Klinik 1921, Nr. 26.



sachen haben: erstens könnte die Nierenerkrankung als solche auf irgendeine Weise, etwa durch wechselnde direkte Beeinflussung der Apparate, die den Blutdruck unterhalten, den Wechsel des Druckes bedingen; zweitens wäre es denkbar, daß die Nierenerkrankung den Blutdruck labiler mache, indem die in Betracht kommenden Apparate empfindlicher gegen äußere, den Druck beeinflussende Momente werden; es würden dann diejenigen äußeren Ursachen, die schon normalerweise den Blutdruck steigern, wie Bewegung, geistige Anstrengung, Gemütsbewegung usw. beim Nephritiker stärker wirksam werden.

Es erscheint zweckmäßig diese beiden Möglichkeiten, die natürlich auch gleichzeitig wirken könnten, getrennt zu analysieren, damit die verwickelten Bedingungen leichter übersehbar werden. Daher habe ich zunächst bei einer Reihe von Nierenkranken, vorwiegend solchen mit erhöhtem Blutdruck, unter äußerlich möglichst gleichen Bedingungen den Blutdruck dauernd verfolgt und kurvenmäßig verarbeitet. In einer besonderen Gruppe gesammelt wurden die „essentiellen Hypertonien“, also diejenige Form der anhaltenden Blutdrucksteigerung, bei der eine deutliche Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht oder noch nicht nachweisbar ist; hierbei will ich die Frage offenlassen, wieweit die untersuchten Fälle als wesentlich nierenkrank anzusehen sind. Nachdem so der Ablauf der nephritischen Blutdruckkurve in großen Zügen festgestellt war, habe ich dann bei Nierenkranken und nierengesunden Kontrollpersonen unter den gleichen klinischen Lebensbedingungen eine Reihe von Untersuchungen angestellt, indem der Einfluß von geistiger und körperlicher Arbeit, Gemütsbewegung, Nahrungsaufnahme, körperlichem Schmerz und warmen Bädern auf den Blutdruck verfolgt wurde, um festzustellen, ob die Kranken und die Gesunden in gleicher Weise reagieren.

Der Blutdruck wurde bei allen Kranken 2 mal täglich bestimmt, und zwar am Morgen zwischen 9 und 10 Uhr, etwa 1 Stunde nach dem Frühstück und am Abend zwischen 6 und 7 Uhr, immer vor dem Abendessen. Während der Blutdruckbestimmung lagen die Kranken gut zugedeckt im Bett; die nicht Bettlägerigen mußten vorher wenigstens 10 Minuten im Bett liegen. Bei den Blutdruckmessungen bediente ich mich des Riva-Rocci-Quecksilbermanometers. Der systolische Druck wurde palpatorisch und immer bei fallendem Manometerdruck bestimmt, der diastolische nach *Korotkow* auscultatorisch. Nach *Volhards*[1]) Vorschlag wurde jedesmal vielfach hintereinander gemessen und nur die letzten, fast immer die niedrigsten Werte notiert.

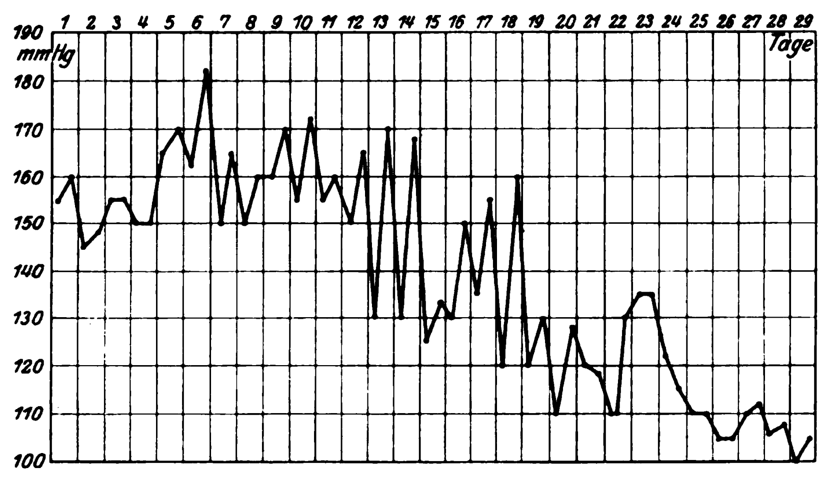
I.

A. Mißt man den Blutdruck bei *akuter Glomerulonephritis* zweimal täglich, so erhält man oft typische Kurven. Schon *Moog* und *Schürer*[2])

[1]) Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. 1918, S. 511.
[2]) l. c.



fanden für die Kriegsnephritis eine Druckkurve, die in ihrer zweiten Hälfte durchaus an die Temperaturkurven des Abdominaltyphus im Stadium der großen Remissionen erinnert. Ich kann das für die gewöhnliche Glomerulonephritis vollkommen bestätigen; die Druckkurven, die ich bei akuten Glomerulonephritiden bekam, waren im allgemeinen sehr ähnlich denen von *Moog* und *Schürer*. Als Beispiel gebe ich hier eine Kurve von einem schweren Fall akuter Glomerulonephritis, in der alle Eigentümlichkeiten des Blutdruckes bei der Glomerulonephritis zu finden sind.



Kurve I. Glomerulonephritis acuta. Systolischer Blutdruck[1]).

Kurve I. 45jähriger Mann, vor 10 Tagen mit starker Schwellung und Kopfschmerzen erkrankt. Seitdem einigemal Erbrechen gehabt. Objektiv: Starkes allgemeines Hautödem. Ascites. Das Herz: 4 + 10 cm breit, Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Im Urin: $9^0/_{00}$ Eiweiß, hyaline und granulierte Zylinder, zahlreiche rote und weiße Blutkörperchen.

Was in dieser Kurve auffällt, sind die großen Schwankungen des Blutdruckes im Laufe des Tages und namentlich die abendlichen Extrasteigerungen, die in der zweiten Hälfte der Krankheit, in der der erhöhte Blutdruck zur Norm zurückkehrt, ihr Maximum erreichen. Ebenso wie in dieser Kurve waren auch in allen anderen Druckkurven von akuter Glomerulonephritis die abendlichen Blutdrucksteigerungen im Stadium des sinkenden Druckes sehr hoch und hielten sich meistens zwischen 30 und 40 mm Hg, zuweilen noch etwas über 40 mm Hg. Diese großen „Remissionen" sind sowohl bei langsamem als auch bei raschem Sinken des erhöhten Blutdruckes zu finden. In einem Fall von Glomerulonephritis sanken die morgendlichen Blutdruckwerte

[1]) Aus Sparsamkeitsgründen ist auf dieser und den folgenden Kurven nur der systolische Druck wiedergegeben.



während *eines* Tages von 200 mm Hg zur Norm ab; in einem zweiten Fall geschah dasselbe im Laufe von 2 Tagen. Die großen abendlichen Steigerungen im Stadium des sinkenden Blutdruckes wurden durch das rasche Abfallen der morgendlichen Werte nicht beeinflußt; sie waren nach diesem ebenso groß wie beim langsamen Sinken und klangen erst allmählich ab, wenn der Morgendruck etwa eine Woche normal gewesen war. Es können aber ausnahmsweise in manchen Fällen die großen Remissionen fast plötzlich aufhören. Gewöhnlich beruhigt sich der Blutdruck erst, nachdem das Wassergleichgewicht eingetreten ist, manchmal aber schon früher; einige von meinen Kranken zeigten nach dem Sinken des Blutdruckes noch schlechte Wasserversuche und einer auch schlechten Konzentrationsversuch. Die „Niereninsuffizienz[1])" kann die Blutdrucksteigerung und ebenso die pathologischen Schwankungen des Blutdruckes überdauern; schlechte Wasserausscheidung scheint keine so große Bedeutung für die Blutdrucksteigerung zu haben, wie *Dorner*[2]) und *Jawein*[3]) es annehmen.

Auf der Höhe der Krankheit, wenn der mehr oder weniger hohe Blutdruck noch nicht zum Abfallen neigt, sind die abendlichen Extrasteigerungen immer bedeutend kleiner als im Stadium des sinkenden Druckes und schwanken meistens um 10—15 mm Hg, sie werden erst sehr hoch, sobald die morgendlichen Werte anfangen niedriger zu werden. Es kommt gelegentlich vor, daß die abendlichen Steigerungen auf der Höhe der Krankheit bei anhaltendem hohem Blutdruck kaum größer sind als beim normalen. Solchen normalen Charakter der Blutdruckschwankungen konnte ich bei zwei von meinen Glomerulonephritikern beobachten. Auch in der vorgebrachten Kurve I fehlen in den ersten 5 Beobachtungstagen größere abendliche Drucksteigerungen, und zweimal ist sogar kein Unterschied zwischen den morgendlichen und abendlichen Werten zu finden. Solche unbedeutende Schwankungen während des Tages scheinen aber Ausnahmen zu sein; in der Regel ist auch auf der Höhe der Krankheit der Blutdruck am Abend um 10—15 mm Hg höher als am Morgen.

Diese abendliche Blutdrucksteigerung ist bei der Glomerulonephritis eine regelmäßige Erscheinung, und man kann sie schon um 5 Uhr nachmittags finden. Am Vormittag von 9—2 Uhr konnte ich bei oft vorgenommenen Messungen keine Extrasteigerung feststellen. Im Laufe von 2 Stunden nach dem Mittagessen war ebenso keine Blutdruckveränderung nachzuweisen.

Diese abendlichen Steigerungen sind bekanntlich keineswegs nur bei den Nephritikern zu finden. Auch der *normale* Blutdruck ist abends

[1]) Vgl. auch die einschlägigen Arbeiten von *Siebeck*.
[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 37.



meist höher als morgens, wie *Zabel*[1]) angibt. Meine Untersuchungen, die ich bei nierengesunden Menschen in klinischen Lebensbedingungen vornahm, ergaben dieselben Resultate: der Blutdruck schwankte im Bereiche der Norm und war meistens am Abend 5—10 mm Hg höher als am Morgen, oder er blieb während des ganzen Tages konstant; nur sehr selten war er am Morgen höher als am Abend. Der Unterschied zwischen den Tagesschwankungen des normalen Blutdruckes und denen des erhöhten bei der Glomerulonephritis ist aber immer nachweisbar und besteht hauptsächlich darin, daß sie bei Nephritikern regelmäßiger vorkommen und meistens auch während der „Kontinua", ganz abgesehen von den großen Remissionen im Stadium des sinkenden Druckes, größer sind als bei normalem Blutdruck.

Selten fand ich den Blutdruck am Morgen höher als am Abend, und zwar höchstens 10 mm Hg, was 2 mal vorkam. Ebenso selten fehlten die Tagesschwankungen ganz; in der Regel ist, wie gesagt, der Blutdruck bei der Glomerulonephritis am Abend höher als am Morgen.

Was die Änderungen des Blutdruckes von Tag zu Tag betrifft, so sind sie bei den akuten Glomerulonephritiden während der „Kontinua" nicht groß und verhältnismäßig selten zu finden. Den morgendlichen Druckwerten folgend, sieht man dann bei manchen Kranken ein gleichmäßiges Sinken des Blutdruckes. Die große Mehrzahl der Fälle weist allerdings während der „Kontinua" und ebenso beim Sinken des Druckes Schwankungen von Tag zu Tag auf, die sich aber von den Schwankkungen des normalen Blutdruckes wenig unterscheiden und die Höhe von 15 mm Hg selten erreichen.

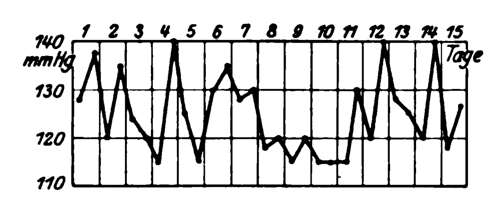
B. Bei den *chronischen Glomerulonephritiden*, bei denen der Blutdruck während der Behandlung noch absinken kann und die Nierenfunktion noch leidlich ist, ist der Blutdruck in großen Zügen sehr ähnlich dem der akuten Glomerulonephritiden. Die Schwankungen des Blutdruckes bestehen bei solchen chronischen Formen fast ebenso nur in den abendlichen Steigerungen, die ihr Maximum im Stadium des sinkenden Druckes erreichen; nur scheint das Sinken des Blutdruckes langsamer zu sein. Bei diesen Kranken kann man auch zuweilen nach der Behandlung dauernd normalen Blutdruck beobachten. Bei einem Kranken (6 Jahre Albuminurie) mit hohem Blutdruck, der aber während der Behandlung bis zur Norm herabsank, fand ich nach der Entlassung bei gewöhnlichem Leben im Laufe von 4 Wochen den Blutdruck nie über 120 mm Hg. In anderen Fällen aber kann der Blutdruck während der Behandlung wohl sinken, weist aber schon während der Bettruhe große Schwankungen auf und steigt bald nachher von neuem unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44.



Bei den chronischen Glomerulonephritiden mit dauernd hohem Druck verändern sich allmählich die Schwankungen und fangen an, eine gewisse Unregelmäßigkeit, auch beim mäßig erhöhten Blutdruck, aufzuweisen. Meistens sind auch hier die abendlichen Druckwerte höher als die morgendlichen, aber es kommen öfter als bei den akuten Glomerulonephritiden Tage vor mit höheren Morgenwerten. Auch die Größe der abendlichen Steigerungen wechselt erheblich an verschiedenen Tagen; neben sehr kleinen Erhebungen finden sich oft solche bis 30 mm Hg. Auch sind die Änderungen von Tag zu Tag in solchen Fällen mehr ausgesprochen als in den akuten.

Als Beispiel diene folgender Kurvenausschnitt (der Kranke lag vorher schon 3 Wochen in der Klinik).



Kurve II. Glomerulonephritis chronica.

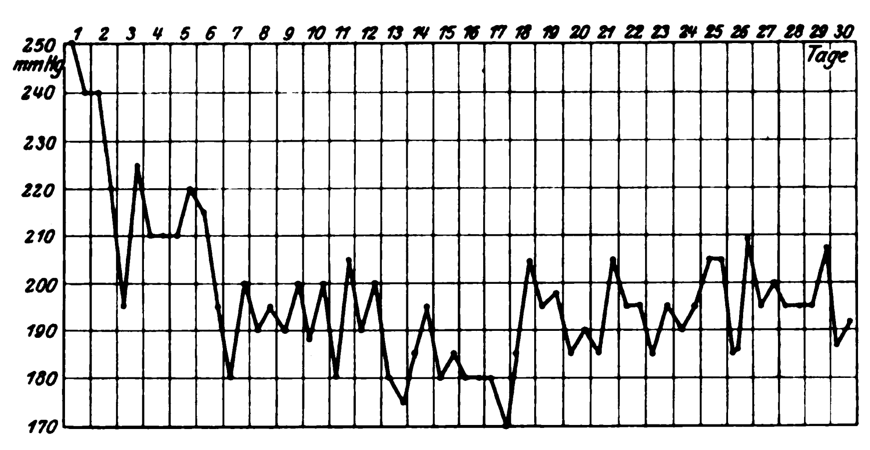
Kurve II. 31 jähriger Mann, angeblich vor $1^1/_2$ Jahren schwere Nierenentzündung. Seitdem oft die Beine und Augenlider leicht geschwollen. Objektiv: kräftig gebauter Mann. Die Beine leicht geschwollen. Das Herz: 4 + 11 cm breit, Töne rein. Blutdruck 140 mm Hg am Morgen. Im Urin: $7^0/_{00}$ Eiweiß, hyaline und granulierte Zylinder, Leukocyten und einige Erythrocyten. Wasserversuch: von 1000 g in 4 Stunden 300 ausgeschieden. Konzentrationsversuch: spez. Gew. bis 1020.

C. Im Endstadium der chronischen Glomerulonephritis und bei genuinen *Schrumpfnieren* sind die Blutdrucksschwankungen im allgemeinen sehr ähnlich denen der chronischen Nephritiden mit mäßig erhöhtem Blutdruck, nur daß bei den Schrumpfnieren der Blutdruck höher liegt und stärker schwankt, meistens zwischen 180 und 200 mm Hg; meist hat er keine Tendenz zum Sinken oder zum Steigen. In den ersten Tagen der Behandlung kann er in manchen Fällen wohl sinken, bleibt aber immer noch hoch und schwankt meistens um 20 bis 30 mm Hg. Doch ist die Größe der abendlichen Drucksteigerungen bei den Schrumpfnieren sehr variabel: sie können manchmal ganz fehlen, können aber auch bis zu 30 und mehr mm Hg erreichen. *Volhard*[1]) findet bei Schrumpfnieren den Blutdruck um so konstanter, je höher er ist und je älter das Nierenleiden, was auch meine Untersuchungen bestätigen. Bei Schrumpfnieren mit 160—170 mm Hg fand ich die abendlichen Steigerungen größer als bei solchen mit 200 mm Hg. Was die Änderungen von Tag zu Tag betrifft, so sind sie oft nachweisbar, aber selten groß. Am Morgen ist auch bei Schrumpfnieren der Blutdruck selten höher als am Abend.

Als Beispiel gebe ich hier die Druckkurve eines typischen Falles von Schrumpfniere. Bemerkenswert in dieser Kurve ist, daß während

[1]) l. c.

des Sinkens des Blutdrucks die abendlichen Blutdrucksteigerungen fast ganz fehlen. Ob das bei der Schrumpfniere eine häufige Erscheinung ist, will ich nicht entscheiden, ich habe es nur in diesem Fall gesehen.



Kurve III. Schrumpfniere.

Kurve III. 51jähriger Mann. Früher einigemal leichte Ödeme an Beinen gehabt. Seit 9 Monaten Atembeschwerden und oft Erbrechen. Objektiv: keine Ödeme. Starke Arteriosklerose. Das Herz: 4 + 11 cm breit; an der Herzspitze leises systolisches Geräusch, der 2. Aortenton gespalten. Im Urin: $^{3}/_{4}\,^{0}/_{00}$ Eiweiß, hyaline und granulierte Zylinder, einige Leukocyten. Wasserversuch: von 1500 g in 4 Stunden 640 g ausgeschieden. Konzentrationsversuch: spez. Gew. bis 1009.

D. Ähnliche Blutdruckschwankungen wie bei den Glomerulonephritiden sind auch bei den „*essentiellen*“ *Hypertonien* zu finden, nur scheint der Blutdruck bei ihnen noch weniger „konstant“ zu sein als bei ersteren. Die Druckkurven, die ich bei essentiellen Hypertonien bekam, waren im allgemeinen sehr ähnlich den von *Fahrenkamp*[1]) angegebenen; deswegen weise ich hier nur kurz auf einige Besonderheiten hin.

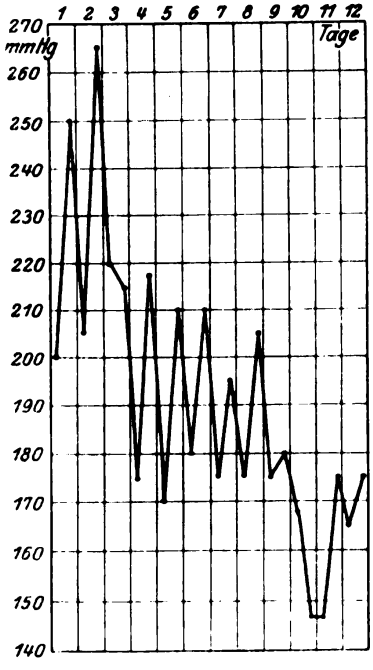
Abendliche Blutdrucksteigerungen sind bei allen essentiellen Hypertonien eine regelmäßige Erscheinung. Besonders große beobachtete ich bei den Hypertonien, bei denen der Blutdruck während der Behandlung mehr oder weniger sank. Sie sind auch hier im Stadium des sinkenden Druckes am größten und erreichen nicht selten 40—50 und mehr mm Hg. Aber auch sonst sind sie groß, oft 30—40 mm Hg. Doch gibt es, wenn auch selten, Hypertonien mit verhältnismäßig kleinen abendlichen Steigerungen. So fand ich bei einem Hypertoniker, dessen Blutdruckwerte im Laufe der Behandlung von 210 mm Hg auf 130 mm Hg herabsanken, nur kleine abendliche Zacken, die selten größer waren als 5 mm Hg. Die große Mehrzahl der transitorischen Hypertonien weist fast immer regelmäßig erhebliche abendliche Blut-

[1]) Med. Klinik 1921, Nr. 26.



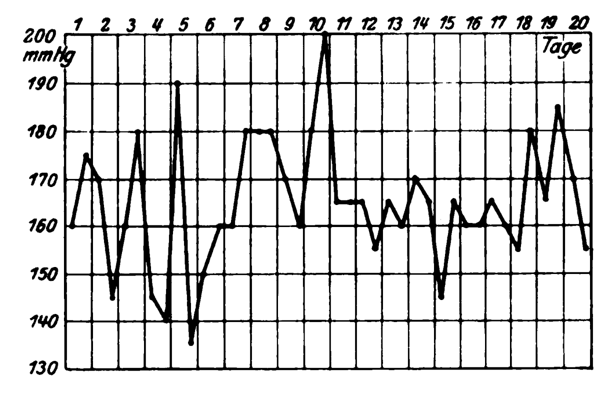
drucksteigerungen auf, wie z. B. aus der folgenden Kurve zu ersehen ist.

Kurve IV. 56jährige Frau; seit 15 Jahren Atembeschwerden. Die Füße am Abend oft geschwollen. Oft starkes Nasenbluten. Objektiv: Unterschenkel leicht geschwollen. Fettgewebe reichlich. Das Herz: 5 + 12 cm breit; an der Herzspitze leises systolisches Geräusch. Sklerose der peripheren Gefäße. Im Urin: Spuren von Eiweiß, 2 hyaline Zylinder, einige Leukocyten.



Kurve IV. Hypertonie.

Was die Blutdruckschwankungen bei Hypertonien mit anhaltender Drucksteigerung betrifft, so bestätigen meine Untersuchungen vollkommen die von *Fahrenkamp*. Die Schwankungen des Blutdruckes bestehen auch hier fast nur in den regelmäßigen abendlichen Steigerungen, die meistens sehr groß sind und nicht selten 40—50 mm Hg erreichen, in manchen Fällen aber bald groß, bald klein sein können. Es gibt aber Hypertoniker mit anhaltendem hohem Blutdruck, der sehr unregelmäßig schwankt und häufig am Morgen höher als am Abend ist. Der Fall von Hypertonie, dessen Kurve ich hier als Beispiel solcher *unregelmäßigen* Schwankungen bringe, wies außer allgemeiner peripherer Arteriosklerose deutliche Symptome von *cerebraler* Arteriosklerose auf; vielleicht ist dieser Umstand von Bedeutung.



Kurve V. Hypertonie. Arteriosklerose.

Kurve V. 70 jähriger Mann, der über Atembeschwerden und Vergeßlichkeit klagte. Hat mehreremal auf kurze Zeit das Bewußtsein verloren. Objektiv: keine Lähmungen. Keine Ödeme. Starke Arteriosklerose. Das Herz: 5 + 11 cm breit; leises systolisches Geräusch an der Herzspitze und Aortae. Im Urin: Spuren von Eiweiß, einige hyaline Zylinder und Leukocyten.

E. Alles bisher Gesagte bezieht sich auf den systolischen Druck. War dieser erhöht, so war es auch meist der stets mitbestimmte *dia-*

stolische, nur im geringeren Maße, was schon zahlreiche frühere Beobachter gesehen haben[1]). Nur einige meiner Arteriosklerotiker hatten normalen diastolischen Druck (um 60 mm Hg) bei einem systolischen von 200 mm Hg.

Im großen und ganzen verhielt sich der diastolische Druck während der Beobachtunsgzeiten *ähnlich* dem systolischen und machte dessen Schwankungen mit; seine Schwankungen waren aber regelmäßig kleiner als die des systolischen, etwa die Hälfte von diesen. Dieser Unterschied wurde besonders deutlich in der Periode des sinkenden Druckes, der also ganz wesentlich auf Kosten des „Pulsdruckes" abfiel. Die Nephritiden und Hypertonien verhielten sich gleich. Sehr selten kam es vor, daß der diastolische Druck im Laufe des Tages höher anstieg als der systolische, oder daß der systolische Druck Schwankungen zeigte, der diatolische aber unverändert blieb oder umgekehrt.

II.

Wir haben bis jetzt gefunden, daß der gesteigerte Blutdruck große Schwankungen aufweist. Wie aber sind diese Schwankungen zu erklären? *Krehl*[2]) gibt an, daß bei den Nierenkranken der Blutdruck durch verschiedene Reize leicht beeinflußbar ist; psychische Erregung, körperliche Bewegung, Bettruhe, Aufstehen und die Art der Ernährung sollen erheblich auf den Blutdruck einwirken können. Auch soll der Blutdruck, wie *Schlayer*[3]) angibt, gegen Schmerzen und thermische Reize bei der Hypertonie sehr empfindlich sein. Um festzustellen, wieweit die oben genannten Lebensbedingungen den Blutdruck beeinflussen können, und wieweit die Druckschwankungen bei Nierenkranken durch sie zu erklären sind, nahm ich vergleichend bei Nierenkranken und Nierengesunden in dieser Richtung Untersuchungen vor.

A. Um den Einfluß der *geistigen Anstrengung* auf den Blutdruck festzustellen, ließ ich die Versuchspersonen im Kopfe rechnen. Der Blutdruck wurde während des Rechnens und nachher mehreremal gemessen, etwa jede halbe Minute. Solche Versuche wurden bei allen Personen wenigstens zwei- bis dreimal im Laufe der Beobachtungszeit vorgenommen.

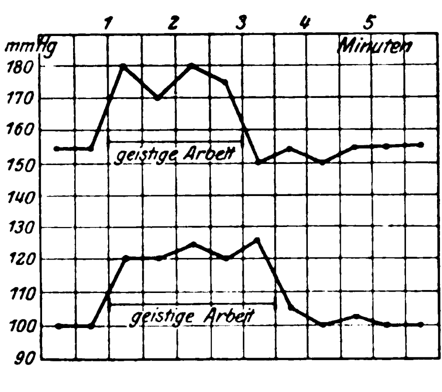
Beim Rechnen stieg der Blutdruck gleich am Anfang mehr oder weniger an und blieb erhöht, solange der Kranke fortfuhr zu denken. Kleinere Schwankungen während des Rechnens waren häufig, meist kurzdauernde Senkungen, die aber den Ausgangswert nie erreichten, und die vielleicht auf zeitweiligem Nachlassen der Willensanstrengung beim Denken beruhen. Im allgemeinen hielt sich der Blutdruck bei

[1]) Vgl. besonders *Volhard*.
[2]) Pathologische Physiologie 1918, S. 403.
[3]) Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 2.



allen während der geistigen Arbeit mehr oder weniger parallel der Abszisse. Die erreichte Druckhöhe war recht variabel, in den ersten Versuchen gewöhnlich etwas größer als in den folgenden; auch hatten intelligentere Personen niedrigere Werte. Sicher war *die Höhe der Blutdrucksteigerung bei geistiger Arbeit nicht abhängig von der Anfangshöhe des Blutdruckes.* Nach dem Abklingen der Blutdrucksteigerung war freilich bei einigen Nephritikern die Steigerung während des Rechnens etwas niedriger als vordem, was sich ungezwungen durch Übung erklärt; auch Kranke mit dauernd hohem Druck zeigten in späteren Versuchen meistens niedrigere Werte. Ein Kranker hatte in der Rekonvaleszenz etwas höhere Steigerungen beim Rechnen als vordem.

Hörte der Kranke auf zu rechnen, so sank der Blutdruck ungefähr im Laufe einer Minute auf die Anfangshöhe zurück. *Nie blieb der Blutdruck bei den hypertonischen Nierenkranken nach der geistigen Arbeit für längere Zeit erhöht, nie zeigte er dabei ungewöhnliche Schwankungen.*



Kurve VI.

Als Beispiel gebe ich hier Kurven von zwei akuten Glomerulonephritiden. Die obere Kurve stammt von dem Kranken, der auch die Kurve Nr. I geliefert hat, die untere von einem anderen Glomerulonephritiker nach dem Sinken des Blutdruckes. Man beachte den gleichen Verlauf beider trotz verschiedener Höhe.

B. In den Versuchen mit *körperlicher Arbeit* ließ ich die Kranken, im Bett liegend, die Beine heben, bis sie müde wurden. Dieses Verfahren ist im allgemeinen für die Prüfung des Blutdruckes bei Arbeit nicht besonders geeignet, da die Arbeit anstrengt und nur kurze Zeit dauern kann. Auch wird dabei die Bauchpresse stark angespannt und der Atem zurückgehalten, was den Blutdruck beeinflussen kann. Da es mir aber auf den Vergleich von Nierenkranken und Nierengesunden ankam, so glaubte ich dies Verfahren gebrauchen zu können.

Auf körperliche Arbeit reagierte der Blutdruck bei den hypertonischen Nierenkranken ebenso, wie es *Masing*[1]) bei den gesunden Menschen gefunden hat: er stieg unmittelbar nach Beginn der Arbeit an, hielt sich während der Arbeit mehr oder weniger schwankend auf der erreichten Höhe und sank nach Einstellung der Arbeit rasch bis

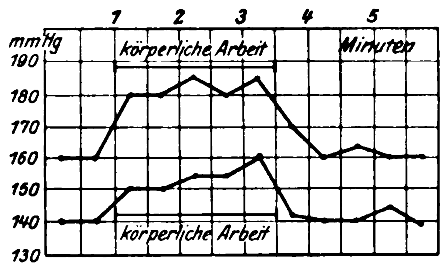
[1]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74.**



zur Anfangshöhe zurück. Zuweilen stieg er noch während der Arbeit an und erreichte sein Maximum zum Schluß derselben.

Letzteres Verhalten des Blutdruckes hängt wahrscheinlich von der Art des Versuches ab. Da die Versuche wegen des schnellen Ermüdens der Kranken nur kurze Zeit, 2—4 Min., dauern konnten, so mußte die zum Weiterarbeiten nötige Willensanstrengung schnell wachsen; die Steigerung des Blutdruckes bei der Muskelarbeit ist aber desto größer, je größer die aufgewandte Willensanstrengung ist[1]).

Die beiden folgenden Kurven, die ich als Beispiel bringe, stammen von *einer Versuchsperson*.



Kurve VII.

Die Höhe der Drucksteigerung war bei körperlicher Arbeit, ebenso wie bei geistiger, verschieden bei einem und demselben Kranken wie auch bei verschiedenen Kranken, aber ebenso *unabhängig von der Anfangshöhe des Blutdruckes*, bei der die Versuche vorgenommen wurden. Diese Variabilität der Höhe der Drucksteigerung läßt sich bei verschiedenen Kranken mit der individuellen Reaktionsfähigkeit der vasomotorischen Apparate und mit der zur Arbeit aufgewandten Willensanstrengung erklären, bei einem und demselben Kranken aber mit der Gewöhnung und Willensanstrengung.

Nach der Einstellung der Arbeit fiel der Blutdruck immer im Laufe von ungefähr einer Minute auf die Anfangshöhe ab. Zuweilen kamen unmittelbar nach der Arbeit geringere Nachschwankungen vor, die aber bald aufhörten. Diese nachträglichen Schwankungen sind nicht etwa charakteristisch für den hypertonischen Kranken. Ich fand sie, wie auch *Masing*[2]), ebenso bei den gesunden Menschen nach der Arbeit.

Der Charakter der Blutdrucksteigerung durch geistige und körperliche Arbeit bei den hypertonischen Nierenkranken entspricht also dem des nierengesunden Menschen; in der Höhe der Blutdrucksteigerung kommen unbedeutende Differenzen vor, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist.

Nach den Zahlen dieser Tabelle ist der Unterschied zwischen Nierenkranken und Nierengesunden viel zu gering, als daß man ihm irgendeine Bedeutung zusprechen könnte.

Ebenso wie die körperliche Arbeit, übte auch das Umhergehen in der Klinik und das Sitzen im Bett keinen dauernden Einfluß auf den Blutdruck aus. Nach dem Gehen in der Krankenstube konnte ich nie eine *dauernde* Blutdrucksteigerung finden, ebenso nach Spazier-

[1]) *Masing*, l. c.

[2]) l. c.



Tabelle I.

	Anfangshöhe des Blutdruckes beim Versuch mm Hg	Höchste Blutdrucksteigerung bei Nierenkranken bei geistiger Arbeit	Höchste Blutdrucksteigerung bei Nierenkranken bei physischer Arbeit		Anfangshöhe des Blutdruckes beim Versuch mm Hg	Höchste Blutdrucksteigerung bei Nierengesunden bei geistiger Arbeit	Höchste Blutdrucksteigerung bei Nierengesunden bei physischer Arbeit
45 J. a. Gl.-nephritis acuta . .	155	25	20	44 J. a. Ischias	110	10	25
56 „ „ „ . .	175	20	20	39 „ Ulcus ventriculi . . .	100	20	20
39 „ „ subacuta	205	35	30	44 „ „ „ . . .	100	10	25
40 „ „ „	120	20	15	36 „ „ „ . . .	112	20	16
51 „ „ chronica	125	15	20	43 „ „ „ . . .	100	15	15
40 „ „ „	125	20	17	26 „ „ „ . . .	100	35	20
31 „ „ „	140	20	19	66 „ Achylia gastrica . . .	97	18	28
20 „ „ „	115	10	10	20 „ Proctitis	110	20	15
46 „ Schrumpfniere . . .	165	35	35	46 „ Dysbasia angriosclerot.	115	12	23
51 „ „ . . .	195	30	10	43 „ Paralysis n. radialis. .	115	18	12
48 „ Hypertonie	150	30	20	25 „ Bronchitis	115	25	30
40 „ „	190	25	—	49 „ Dyspepsia	100	25	—
37 „ „	180	25	—	40 „ Sclerosis multiplex . .	90	20	—
Höchste Steigerungen	—	35	35		—	35	30
Im Durchschnitt	155	24	20,5		105	19	20,8

gängen; nur selten war bei einigen Kranken eine geringe Steigerung zu finden, die 5—10 mm Hg erreichte und schnell zurückging. Auch beim Sitzen war der Blutdruck nie höher als beim Liegen; das Aufsitzen kann wohl als physische Anstrengung den Blutdruck etwas erhöhen, doch das ist vorübergehend.

C. *Gemütsbewegungen* können den Blutdruck sehr erheblich steigern, aber auch diese Steigerung geht bei hypertonischen Kranken, ebenso wie bei normalen Menschen, mehr oder weniger rasch vorüber. Der Blutdruck war immer höher, wenn die Kranken erregt waren. Hatte der Kranke geweint, so blieb der Blutdruck immer länger, ungefähr eine halbe Stunde auf höherem Niveau. Diese Steigerung betrug bei einer Frau ungefähr 20 mm Hg. Ich hatte auch Gelegenheit, eine nierenkranke Frau während des Weinens zu messen: der Blutdruck war von 125 mm Hg auf 200 mm Hg gestiegen und sank allmählich, nachdem die Kranke aufhörte zu weinen, im Laufe von 10 Min. auf 145 mm Hg ab; nach einer halben Stunde war der Blutdruck wieder auf die Anfangsform herabgefallen. Ob die hypertonischen Nierenkranken zu größeren Blutdrucksteigerungen bei Gemütsbewegungen neigen als die Menschen mit normalem Blutdruck, läßt sich schwer sagen. Einige Beobachtungen, die ich bei letzteren machte, zeigten, daß normale Menschen ebenso mit sehr großen Blutdrucksteigerungen,

die 40 mm Hg erreichten, auf Gemütsbewegungen reagieren. Um einen bestimmten Schluß in dieser Beziehung zu ziehen, muß man über eine größere Anzahl von Beobachtungen verfügen; mir scheint, daß die hypertonischen Nierenkranken auch auf die Gemütsbewegungen, ebenso wie auf die geistige Arbeit, *nicht* mit wesentlich größeren Blutdrucksteigerungen reagieren als Menschen mit normalem Blutdruck. Die Steigerung auf psychische Erregungen ist bei beiden Gruppen *individuell* sehr verschieden; besonders stark reagieren, ob nierenkrank oder nierengesund, auf die Gemütsbewegungen nervöse, leicht erregbare Personen. Die Nierenkrankheit selbst scheint den Blutdruck in dieser Richtung nicht zu beeinflussen, höchstens soweit sie den Menschen, wie jede schwere Krankheit „nervöser" macht.

D. *Schmerzempfindung* kann den Blutdruck sehr erheblich steigern. Eine Kranke mit Pyelonephritis und Hypertonie hatte oft stechende Schmerzen im Rücken. Die Höhe der Blutdrucksteigerung war dabei je nach der Stärke der Schmerzen sehr variabel, im Maximum 60 mm Hg. Auffallend war, daß der Blutdruck nach Aufhören der Schmerzen bei dieser Kranken immer 10—20 mm Hg *unter* die Anfangshöhe abfiel und erst nach 1—2 Min. diese wieder erreichte. Ansteigen des Blutdruckes um 20—30 mm Hg konnte ich bei gelegentlichen Schmerzen auch an einigen anderen hypertonischen Kranken beobachten. Künstliche geringe Schmerzreize, wie z. B. kneifen, riefen bei Nierenkranken, so auch bei Menschen mit normalem Blutdruck, selten höhere Blutdrucksteigerungen hervor (bis 10 mm Hg). Auch an nierengesunden Menschen beobachtete ich einigemal große Blutdrucksteigerungen bei Schmerzen. So wies ein Kranker zweimal nach dem Verbande einer Handwunde, solange er Schmerzen hatte, Blutdruckwerte um 140 mm Hg auf, während er gewöhnlich 100—110 mm Hg hatte. Es scheint also der Blutdruck bei Nierenkranken auch gegen Schmerzempfindung keineswegs empfindlicher zu sein als bei nierengesunden Menschen.

Wie stark Schmerzen sein müssen, um den Druck zu steigern, ist schwer zu sagen, es kommt da sehr auf die individuelle Empfindlichkeit der Person an. Soviel ich feststellen konnte, scheinen Schmerzen, welche die Kranken als „stark", aber noch erträglich schildern, den Druck nicht zu beeinflussen, wohl aber Schmerzen, die „unerträglich" genannt werden. Es scheint hauptsächlich die mit den Schmerzen verbundene Erregung zu sein, die die Blutdrucksteigerung hervorruft und ihr einen mehr oder weniger anhaltenden Charakter gibt.

E. Der Einfluß *der Ernährung* auf die Steigerung und die Schwankungen des Blutdruckes bei Nierenkranken ist ebenfalls schwer zu bestimmen. *Loeb*[1]) fand, daß ein und derselbe Kranke niedrigere und

[1]) l. c.

gleichmäßigere Blutdruckwerte aufwies, wenn er bei Milch- und Breikost sich ohne psychische Erregungen körperlich ruhig verhielt. Hier wirken aber mehrere Momente zusammen, und es bleibt unentschieden, welchen Einfluß die Diät allein auf den Blutdruck hatte. *Dorner*[1]) gibt an, keine größere Blutdruckschwankungen gefunden zu haben, wenn strenge Diät gehalten wurde. Aber auch bei strenger Diät ohne Kochsalz und bei Bettruhe haben Nierenkranke große Schwankungen, wie oben ausgeführt wurde. In allen meinen Fällen von Glomerulonephritis wurde strenge kochsalzfreie Diät eingehalten, am strengsten bei den akuten Nephritiden, trotzdem zeigten die letzteren sehr große abendliche Blutdruckerhöhungen. Auch konnte ich keine Blutdruckveränderung beim Übergang zur gemischten Kost feststellen. Es müssen offenbar andere Gründe sein, die diese Blutdruckschwankungen hervorbringen; durch die Kost allein kann man sie nicht erklären.

Im Laufe von 2 Stunden nach dem Mittagessen fand ich bei Nierenkranken keine Veränderung des Druckes. Ebenso gibt auch *Hecht*[2]) an, nach reizlosen Mahlzeiten bei Hypertonikern meist ein Gleichbleiben oder Herabgehen des Blutdruckes, nur manchmal ein Ansteigen, gefunden zu haben.

Auch das *Kochsalz* in gewöhnlichen Gaben scheint keinen größeren Einfluß auf die Blutdruckschwankungen zu haben. Nach dem Verschwinden der Ödeme, wenn Kochsalz zugelegt wurde, blieb gewöhnlich der Blutdruck unverändert, ebenso nach einmaliger Eingabe von 10 g Kochsalz. Zuweilen beobachtete ich in schweren Fällen bei salzhaltiger Diät neue geringe Blutdrucksteigerungen, die zurückgingen, wenn das Salz wieder entzogen wurde. Die Schwankungen des Blutdruckes, namentlich die abendlichen Druckerhöhungen, wurden dabei aber meistens *kleiner*, als sie vordem waren, oder blieben unverändert. Diese Blutdrucksteigerungen nach der salzhaltigen Diät traten immer gleichzeitig mit den neuen Ödemen auf.

Auch *einmalige große Wasserzufuhr* machte in meinen Fällen keine Blutdrucksteigerung, im Gegensatz zu *Dorner*[3]), der angibt, solche gefunden zu haben. Die Drucksteigerung blieb auch in solchen Fällen aus, wo die Kranken keine Neigung zu Ödembildung aufwiesen, aber die Wasserversuche schlecht ausfielen.

F. *Wärmeprozeduren* wirkten gewöhnlich blutdrucksenkend, sowohl bei erhöhtem Druck, wie auch bei normalem. *O. Müller*[4]) gibt an, daß in der Regel Wasserbäder von der Indifferenzzone bis zu etwa 40° C

[1]) l. c.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **76**.
[3]) l. c.
[4]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**.

ein Sinken des Blutdruckes bewirken, unterhalb der Indifferenzzone und oberhalb von 40° aber während des ganzen Bades eine andauernde Drucksteigerung. Im warmen Bade (30° R) sank der gesteigerte Blutdruck in allen meinen Fällen, gewöhnlich im Laufe von 3—5Min., mehr oder weniger und hielt sich schwankend auf der erreichten Höhe. Manchmal war nach dem Sinken neues Ansteigen des Druckes zu finden. Sehr selten kam es vor, daß der Blutdruck im Bade nur große Remissionen nach unten aufwies. Zweimal war im Bade eine anhaltende geringe Blutdrucksteigerung zu konstatieren. In diesen Fällen fühlten sich die Kranken im Bade schlecht. Meistens betrug die Senkung im warmen Bade bei hypertonischen Kranken 20—25 mm Hg, und nur zwei Kranke wiesen größere Senkungen auf, 40 und 45 mm Hg. Durchschnittlich sank der *erhöhte* Blutdruck im Bade um 28 mm Hg.

Nierenkranke mit normalem Blutdruck und ebenso Nierenkranke, bei denen die Drucksteigerung schon vergangen war, zeigten im Bade von 30° R, wie nierengesunde Menschen, ein kleineres Sinken des Blutdrucks, das durchschnittlich 18 mm Hg betrug. Diese nicht geringe Differenz gegenüber den hypertonischen Kranken ist hauptsächlich bedingt durch zwei Hypertoniker mit starker Senkung, aber auch ohne diese wäre die durchschnittliche Senkung des erhöhten Blutdruckes 5,5 mm Hg größer als die des normalen. Vor dem Bade war bei hypertonischen Kranken der Druck durchschnittlich 163 mm Hg, bei Menschen mit normalem Blutdruck 105 mm Hg.

Nach dem Bade blieb gewöhnlich der Blutdruck eine kürzere oder längere Zeit lang niedrig, und erst im Laufe von 1—3 Stunden wurde von neuem die Anfangshöhe erreicht. Je besser die Kranken nach dem Bade zugedeckt waren, und je wärmer sie sich hielten, desto länger blieb der Blutdruck niedrig.

Zusammenfassung.

Wenn ich die Ergebnisse meiner Arbeit kurz zusammenfasse, so läßt sich folgendes sagen:

Der erhöhte Blutdruck des Nephritikers und Arteriosklerotikers kann sehr erheblich schwanken, öfters, und zwar besonders bei akuter Glomerulonephritis und „essentieller“ Hypertonie, in charakteristischer Weise mit abendlichen Steigerungen, die im Stadium des sinkenden Druckes oft besonders ausgeprägt sind. Das entspricht durchaus den Angaben früherer Beobachter.

Wenn ich meine hypertonischen Nierenkranken unter Bedingungen setzte, die den Blutdruck steigern, so reagierten sie darauf quantitativ und qualitativ durchaus ähnlich wie nierengesunde Personen: geistige und körperliche Arbeit riefen bei beiden gleiche Steigerungen des Blutdruckes hervor, die bei beiden prompt abklangen; dasselbe fand

ich bei Schmerzen und Gemütsbewegungen; bei den letzteren (z. B. nach stärkerem Weinen) konnte der Druck *zuweilen* eine halbe Stunde nachher erhöht bleiben.

Nahrungsaufnahme, Zulage von NaCl, Wasserversuche bewirkten gewöhnlich *keine*, wenigstens keine unmittelbare Erhebung des Blutdruckes. Auch bei voller Karenz (Hunger und Durst) kamen die gewöhnlich spontanen Schwankungen zur Beobachtung.

Nach warmen Bädern sank der hypertonische Druck etwas mehr als der normale.

Man darf also wohl behaupten, daß die genannten „äußeren" blutdrucksteigernden Faktoren *einzeln* den Blutdruck des Nephritikers und Sklerotikers nicht *abnorm* verändern. Ob die Gesamtheit dieser Faktoren einen solchen Einfluß hat, ist damit nicht ausgeschlossen. Jedenfalls ist eine vermehrte „*Labilität*" im Sinne von Empfindlichkeit gegen äußere Einflüsse nicht nachweisbar.

Es liegt nahe, an innere Faktoren zu denken. Tagesschwankungen finden sich auch beim normalen Menschen, beim hypertonischen Nephritiker oft sehr hohe. Woher die Periodizität kommt, ist unbekannt. Die Ähnlichkeit mit dem Verhalten der Körpertemperatur ist auffallend, wie *Krehl*[1]) in einer interessanten Bemerkung hervorhebt.

[1]) Pathol. Physiologie 1918, S. 403.

Literatur.

[1]) *Loeb, A.*, Über Blutdruck und Herzhypertrophie bei Nephritikern. Arch. f. klin. Med. **85.** — [2]) *Israel, A.*, Klinische Beobachtungen über das Symptom der Hypertension. Samml. klin. Vortr. S. 449/450. — [3]) *Moog, O.* und *J. Schürer*, Die Blutdruckkurve der Kriegsnephritis. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 17. — [4]) *Volhard, F.*, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen, 1918. — [5]) *Dorner, G.*, Über Beziehungen zwischen Blutdruck und Wasserzufuhr bei Nephritiden, insonderheit bei der Feldnephritis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133.** — [6]) *Jawein, G.*, Über die Ursache der Herzhypertrophie und der Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankung. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 37. — [7]) *Zabel*, Plötzliche Blutdruckschwankungen und ihre Ursache. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44. — [8]) *Krehl, L.*, Pathologische Physiologie, 1918. — [9]) *Schlayer*, Über die Quellen dauernder Blutdrucksteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 2. — [10]) *Masing, E.*, Über das Verhalten des Blutdruckes des jungen und des bejahrten Menschen bei Muskelarbeit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74.** — [11]) *Hecht*, Über die diätische Beeinflussung pathologischer Blutdrucksteigerung. Zeitschr. f. klin. Med. **76.** — [12]) *Müller, O.*, Über den Einfluß von Bädern und Duschen auf den Blutdruck. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74.** — [13]) *Siebeck*, Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken. Tübingen 1920. — [14]) *Fahrenkamp, K.*, Beitrag zur Kenntnis der Tagesschwankungen des Blutdrucks bei der Hypertonie. Med. Klinik 1921, Nr. 26.



(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Göttingen [Direktor: Prof. *Erich Meyer*].)

Weitere Mitteilungen über Diabetes insipidus.

Von

Prof. Dr. **Erich Meyer** und Priv.-Doz. Dr. **Robert Meyer-Bisch.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Dezember 1922.)

In einer früheren Arbeit[1]) haben wir an Hand eines Falles von Diabetes insipidus gezeigt, daß das Krankheitsbild des sog. hyperchlorämischen Typus auf eine gleichsinnige Störung im Austausch zwischen Gewebe und Blut einerseits, zwischen Blut und Nieren andererseits zurückgeführt werden kann.

Bei dieser zunächst mehr hypothetischen Stellungnahme hatten wir es in suspenso gelassen, ob die Störung der Nieren- oder die der Gewebsfunktion als primär aufzufassen sei. Ferner war es uns nicht möglich gewesen, auf die Verhältnisse beim hypochlorämischen Diabetes insipidus einzugehen.

Einige weitere Fälle von Diabetes ins., die wir seither an unserer Klinik beobachten konnten, gaben uns Gelegenheit, unsere Auffassung nachzuprüfen und zu erweitern.

Es soll zunächst ein Fall besprochen werden, der mit dem in der vorhergehenden Mitteilung beschriebenen eine weitgehende Ähnlichkeit zeigt.

I. Seit Jahren bestehender Diabetes insipidus unklarer Ätiologie.

Ida R., 21jähriges Mädchen. Mit 6 Jahren Gelbsucht. Sonst als Kind nie ernstlich krank. Erste Menstruation mit 18 Jahren. Mit 16 Jahren anfallsweise auftretende Schmerzen in der Oberbauchgegend mit Erbrechen. Pat. war deshalb 3 Wochen bettlägerig. Mit 18 Jahren Grippe mit Lungenentzündung. Danach verlor sie vorübergehend fast alle Kopfhaare. Im August 1921 erkrankte sie, angeblich im Anschluß an Genuß von Himbeeren, mit Erbrechen und Durchfällen. Sie war deshalb 14 Tage bettlägerig. Hierbei fiel ihr zum ersten Male auf, daß sie viel trinken mußte. In der Folgezeit litt sie dauernd an großem Durst. Nachts trank sie regelmäßig ungefähr 3 Liter Wasser. Der Appetit nahm ab. Die Menstruation blieb vom August 1921 ab vollkommen aus. Trotz ärztlicher Behandlung nahm das Leiden nicht ab. Aus diesem Grunde wurde sie der Klinik überwiesen. — Die Untersuchung des gracil gebauten Mädchens ergab keinen wesentlichen krankhaften Befund. Die Röntgenaufnahme der Schädelbasis zeigte normale Verhältnisse.



In den ersten Tagen nach der Einlieferung schied die Pat. täglich 4—5 Liter Urin aus, durch Rationierung verringerte sich die Diurese. Jedoch erwies sich auch bei salzarmer Kost eine tägliche Wasserzufuhr von 3—4 Liter als nötig, um quälenden Durst zu vermeiden. Das spez. Gewicht des Urins betrug 1003—1005, der NaCl-Gehalt 0,15—0,20%.

1. Durstversuch.

Um die Diagnose Diabetes ins. zu sichern, wurde ein Durstversuch gemacht. Das Ergebnis ist in Tab. I zusammengestellt. Gleichzeitig ist hier auch verzeichnet, wie sich ein derartiger Durstversuch verändert, sobald gleichzeitig Pituglandol gegeben wurde.

Tabelle I.

Datum	Bemerkung	Urin				Körpergewicht		Blut				
		Diurese	spes. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.-Menge			Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.
						M.	45,0					
5. V.						A.	46,0	7,52	—	0,69	—	—
						M.	46,0					
6. V.						A.	46,0	—	0,056	0,68	—	—
						M.	46,0					
7. V.		4350	1003	0,20	8,70	A.	46,0	7,46	—	—	—	—
8. V. m.	Dursten	900	1003	0,13	1,17			7,46	0,061	0,69	5,12	89
		870	1004	0,20	1,74	M.	46,0					
8. V. 11^h 30	ohne	520	1005	0,29	1,51			8,06	0,100	0,69	4,92	90
8. V. 1^h 45	Pitu-glandol	760	1004	0,31	2,36			8,39	0,119	0,70	6,12	95
8. V. 3^h		810	1004	0,36	2,92	3^h	43,5	8,52	0,127	0,70	5,83	102
	Nacht	2490		0,14	3,49	A.	46,0					
	Sa.:	6350			13,19 g							
						M.	46,0					
9. V.		5790	1003	0,15	8,69	A.	47,0	6,88	—	0,65	5,30	90
						M.	46,5					
10. V.		6490	1004	0,16	10,39	A.	47,0	6,81	0,121	0,66	—	—
10. V. 11^h m.		600	1002	0,22	1,32		46,5	7,59	0,106	0,68	5,41	89
						M.	46,0					
22. V.		4380	1005	0,14	6,13	A.	47,5	7,39	0,110	0,63	4,79	79
23. V.	2 Amp. Pitugland.	450	1003	0,24	1,08		47,0	6,81	0,091	0,65	4,31	80
23. V. 20 post	Dursten							6,98	0,111	0,64	—	80
23. V. 3 Std.	bis 3^h N.	510	1006	0,56	2,86			6,90	0,104	0,64	4,52	76
23. V. 6 Std	(3^h N.)			0,64	1,02		45,7	7,01	0,123	0,65	4,12	79
23. V. abends		1680	1005	0,20	3,36		46,0	7,24	0,125	0,67	4,19	79
		2800			8,32							
						M.	46,0					
24. V.		4020	1005	0,15	6,03	A.	46,0	6,44	0,106	0,62	—	79
						M.	46,0					
25. V.		3750	1004	0,09	3,38	A.	48,0	—	—	—	—	—
						M.	47,5					
26. V.		4550	1005	0,13	5,92	A.	48,5	6,23	0,101	0,63	—	77
27. V.		3750	1005	0,16	6,00		47,5	7,20	0,093	0,64	4,11	82

Aus Tab. I geht hervor, daß vor Beginn des ersten Durstversuches der Blutkochsalzspiegel mit 0,69% deutlich erhöht war. Die übrige Blutzusammensetzung war normal. Am 8. V. von morgens 9 Uhr ab wurde der Einfluß des Durstes auf Zusammensetzung von Blut und Urin verfolgt. Vor Beginn der Beobachtung hatte die Patientin 900 ccm Urin gelassen. Um 3 Uhr nachmittags mußte der Versuch abgebrochen werden, da Patientin unerträgliche Kopfschmerzen und starkes Herzklopfen bekam. In dieser Zeit betrug die Menge des ausgeschiedenen Urins 2960 ccm, sein spezifisches Gewicht überstieg 1005 nicht, der höchste prozentuale NaCl-Gehalt war 0,36%. Dagegen war die Gesamt-NaCl-Ausscheidung in 24 Stunden gegenüber den Vortagen deutlich erhöht. Entsprechend der starken Diurese fiel das Körpergewicht von 46,0 auf 43,5 kg. Daß die Abnahme etwas weniger beträgt als die Diurese in derselben Zeit, hat darin seinen Grund, daß die Patientin morgens erst 1 Stunde nach dem letzten Urinlassen gewogen wurde. Während der Durstperiode dickte sich das Blut ganz erheblich ein: Hb. stieg von 89% auf 102%, Erythrocyten auf 6,12 Millionen, Serumalbumen von 7,46 auf 8,52%, auch der Blutzucker ging von dem, sehr niedrigen Wert von 0,061 auf 0,127% hinauf. Nur der Blutkochsalzgehalt blieb unverändert. Bis zum nächsten Morgen gingen Hb. und Erythrocyten auf den Vorwert zurück; der Serumeiweißgehalt ging sogar erheblich unter den Vorversuchswert herunter, auch der Serum-NaCl-Gehalt zeigte am 1. Nachtag eine deutliche Abnahme. Erst am 3. Nachtag sehen wir wieder im wesentlichen dieselbe Blutzusammensetzung wie vor dem Versuch.

Aus diesem Ausfall des Durstversuches ging deutlich hervor, daß es sich um *einen echten hyperchlorämischen Fall von Diabetes insip. handelte.* Einige Tage später wurde derselbe Versuch unter gleichzeitiger intramuskulärer Verabreichung von Pituglandol wiederholt.

Es zeigte sich danach ein wesentlich verändertes Bild. Die Wasserentziehung wurde jetzt von der Patientin ohne erhebliche Beschwerden vertragen. Trotzdem wurde das Dursten, um möglichst parallele Verhältnisse zu schaffen, ebenfalls nur bis 3 Uhr nachmittags ausgedehnt. In dieser Durstperiode schied die Patientin im ganzen 670 ccm Urin aus, das Gewicht fiel gleichzeitig um 1300 g. Das bedeutet im Gegensatz zum ersten Durstversuch einen ganz erheblichen extrarenalen Wasserverlust. Spezifisches Gewicht und NaCl-Gehalt stiegen mit Werten von 1030 bzw. 0,64% auf normale Höhe. Die gleichzeitige Untersuchung des Blutes ergab ein fast völliges Gleichbleiben aller Werte bis zum Ende des Durstens, nur der Blutzucker stieg auch jetzt wieder deutlich an. An den Nachtagen trat unter deutlicher Gewichtszunahme eine nicht unerhebliche Serumverdünnung und eine vorübergehende Abnahme des NaCl-Gehaltes ein.

Zusammenfassend läßt sich über die beiden Durstversuche folgendes sagen:



Beim ersten Durstversuch war Wasserentziehung auf die Diurese ohne jeden Einfluß, die Wasserausscheidung ging zwangsläufig weiter, unbekümmert um den Ersatz, und verursachte hierdurch ausgesprochene Verdurstungserscheinungen. Dementsprechend dickte sich das Blut ein, indem sowohl der Hb.-Gehalt als auch der Refraktometerwert zunahmen. Nur der CaNl-Wert blieb unverändert. Diese auffallende Erscheinung ist auch von anderen Autoren mehrfach festgestellt worden; u. a. machen *Gorke*[2]), *Bauer* und *Aschner*[3]), besonders aber *Veil*[4]) ausdrücklich auf sie aufmerksam. *Veil* konnte sogar unter dem Einfluß des Durstens eine Blut-NaCl-Abnahme von 0,66 auf 0,61 feststellen trotz gleichzeitiger hochgradiger Serumeindickung; *Bauer* und *Aschner* sahen eine Verminderung von 0,584 auf 0,491. Auch bei unserem in unserer 1. Mitteilung beschriebenen Fall haben wir dasselbe beobachtet und auf Grund einer angestellten Berechnung den Schluß gezogen, daß das auf dem Wege zu den Nieren durchströmende Gewebswasser stark hypotonisch gewesen sein mußte. Ein Blick in unsere Tabelle zeigt, daß diese Erwägung auch für den vorliegenden Fall ihre Gültigkeit behält.

Ganz im Gegensatz hierzu zeigt das Blut nach Pituglandolinjektion keine wesentlichen Veränderungen. Es ist dies auch ohne weiteres verständlich, da ja die Pituglandolinjektion vorübergehend normale Verhältnisse schuf und dementsprechend der Wasserverlust des Organismus nur ein ganz geringer war. Auffallend ist nur, daß an den Nachtagen eine deutliche vorübergehende Wasseranreicherung des Organismus einsetzte, die sich in Serumverdünnung und Gewichtszunahme (2000 g in 24 Stunden) äußerte. Auch die Gesamt-NaCl-Ausscheidung im Urin nahm ab. Dieser Vorgang bedeutet unzweifelhaft etwas anderes, als die reaktive, auf die hochgradige Eindickung folgende und von einer nur geringen Körpergewichtsschwankung begleitete Blutverdünnung nach dem Durstversuch ohne Pituglandol, da ja hier der Reiz des vorangegangenen Wasserverlustes fehlte. Es kann daher in diesem Fall die starke Blutverdünnung nicht durch die geringe Diuresehemmung erklärt werden, sie muß vielmehr extrarenal bedingt sein. Wir werden dieser zum mindesten nicht rein renalen Wirkung des Pituglandols im folgenden noch mehrfach begegnen. Diese Wasseranreicherung des Organismus war für mehrere Tage von einer Abnahme des Blut-NaCl begleitet.

2. Wirkung von Aderlässen.

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß sich auch im vorliegenden Fall, genau wie in dem in der vorigen Mitteilung besprochenen, die Frage einer osmoregulatorischen Störung zwischen Blut und Gewebe immer wieder aufdrängt. Als geeignetes Mittel, diese Frage weiter zu prüfen, erschien die Beobachtung der Blutkonzentration nach einem

Aderlaß; besonders da der Einfluß einer Venenpunktion auf Austauschvorgänge zwischen Gewebe und Blut beim Normalen häufig untersucht und hinreichend bekannt ist. Es steht danach fest, daß sich einige Stunden nach dem Aderlaß eine reaktive Hydramie mit Zunahme des prozentualen NaCl-Gehaltes entwickelt, die im allgemeinen nach 24 Stunden wieder abgeklungen ist. Im folgenden soll gezeigt werden, daß beim Diabetes insip. die Aderlaßwirkung sich in manchen Punkten von normalen Verhältnissen unterscheiden kann.

Wir gingen bei allen Aderlässen in der Weise vor, daß wir die Pat. zunächst ungefähr 2 Stunden dursten ließen, den Aderlaß erst machten, wenn sich deutliche Anzeichen einer Bluteindickung feststellen ließen und anschließend die Pat. noch einige Zeit weiter dursten ließen. Wir hofften hierdurch nicht nur eintretende Veränderungen der Blutzusammensetzung leichter feststellen zu können, sondern auch durch die Fortsetzung des Durstversuches über den Aderlaß hinaus eine ungefähre Vorstellung von den Wasserreservevorräten des Gewebes zu erhalten.

Der erste Aderlaß von 250 ccm wurde, wie aus Tab. II hervorgeht, am 11. V. vorgenommen. Unter dem Einfluß des vorangehenden Durstes waren Serumalb. von 7,59 auf 8,06%, Hb. von 89 auf 97% hinaufgegangen; Serum-NaCl war gleichgeblieben. *Nach dem Aderlaß nahm die Serumeindickung noch weiter bis 9,37% zu.* Erst nach Verabreichung von Wasser setzte eine Blutverdünnung ein, die am nächsten Morgen mit 6,90% Serumalb. und 77% Hb. (gegen 97!) ihren höchsten Grad erreichte. Der Serumkochsalzspiegel zeigte in dieser Zeit eine nicht sehr starke, aber durchaus eindeutige Abnahme. An den Nachtagen ging Serumalb. allmählich wieder zur alten Höhe zurück, der Kochsalzwert blieb aber auf dem einmal eingenommenen niedrigen Niveau stehen. Auffallenderweise gingen auch Hb. und Erythrocyten nicht etwa parallel mit dem Serumeiweißgehalt zu dem vor dem Aderlaß eingenommenen Wert zurück, sondern blieben dauernd um ca. 10% niedriger.

Fassen wir die Besonderheiten der Wirkung dieses ersten Aderlasses kurz zusammen, so ergibt sich zunächst die Feststellung, *daß schon nach 3stündiger Wasserentziehung die Wasserdepots der Gewebe so erschöpft waren, daß auch der sonst stark blutverdünnende Reiz eines nicht unbeträchtlichen Aderlasses die fortschreitende Serumeindickung in keiner Weise beeinflussen konnte*; denn solange kein Wasser gegeben wurde, ging die Bluteindickung weiter; Serum-NaCl blieb dabei unbeeinflußt. Nach Wasserzufuhr stellte sich die beim Normalen auf den Aderlaß folgende Blutverdünnung ein, *jedoch nahmen im Gegensatz zum Normalen die NaCl-Werte nicht zu, sondern ab.* Sehr auffallend ist endlich die Beobachtung, daß der Hb.-Gehalt dauernd auf einer um 10% erniedrigten Höhe stehen blieb.

Die Eigenartigkeit besonders dieser Veränderungen im NaCl-Gehalt des Blutes veranlaßte uns, einen Monat später am Ende der Versuchsperiode den Aderlaß zu wiederholen. Das Resultat bezüglich der NaCl-



Tabelle II.

Datum	Bemerkung	Urin				Körpergewicht	Blut				
		Diurese	spez. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.-Menge		Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.
10. V. 11 h morgens	Dursten	600	1002	0,22	1,32	46,5	7,59	0,106	0 68	5,41	89
10. V. 12 h	Dursten	630	1000,5	0,20	1,26		8,00	0,125	0,67	5,95	95
10. V. 1 h 30	Dursten	420	1003	0,32	1,34	44,5	8,06	0,069	0,68	5,56	97
		1650			3,92						
10. V. 1 h 35	Aderlaß 250 ccm						—	—	—	—	—
10. V. 1 h 45							8,43	—	0,67	5,65	94
10. V. 2 h 40		360	1005	0,29	1,04	43,5	8,37	0,083	0,66	5,78	95
10. V. abends		2460		0,09	2,21	46,0	7,14	0,117	0,64	5,58	84
		4470			7,17 g						
						M. 46,5					
12. V.		5280	1003	0,12	6,34	A. 47,0	6,90	0,057	0,64	4,77	77
						M. 46,5					
13. V.		4720	1002	0,13	6,14	A. 47,0	—	—	—	—	—
						M. 47,0					
14. V.		4450	1003	0,17	5,79	A. 47,5	7,26	0,087	0,65	4,35	79
15. V. morgens						47,0	7,14	0,082	0,65	5.26	80
						M. 47,0					
12. VI.		3885	1005	0,13	5,05	A. 47,5	7,35	0,109	0,62	4,61	73
13. VI. morgens						47,0	7,24	0,103	0,63	4,62	74
13. VI. 11 h							7,48	0,100	0,64	4,78	80
13. VI. 11 h 5	Aderlaß 330 ccm	2745	1005	0,20	5,49		—	—	—	—	—
13. VI. 1 h 45 post							6,90	0,111	0.63	4,27	67
13. VI. 3 Std. post							7,08	0,113	0,63	3,97	74
13. VI. abends		1290	1004	0,07	0,90	46,0	6,81	0,123	0,63	3,58	70
		3035			6,39						
						M. 46,0					
14. VI.		4260	1004	0,10	4,26	A. 47,0	6,72	0,114	0,62	3,65	69
						M. 47,0					
15. VI.		3940	1004	0,06	2,37	A. 47,0	6,62	0,108	0,60	3,92	68
16. VI.		3780		0,12	4,54	46,0	6,64	0,116	0,61	4,16	66
17. VI.							7,39	0,095	0,61	4,33	75
6. VI. morgens						47,5	7,37	0,100	0,60	4,89	86
6. VI. 9 h	2 Amp. Pitugl.	730	1000,5	0,15	1,10		—	—	—	—	—
6. VI. 11 h	,,						7,22	0,095	0,61	4,57	79
6. VI. 12 h							7,09	0,086	0,60	5,01	78
6. VI. 12 h 30	Aderlaß 300 ccm						—	—	—	—	—
6. VI. 1 h		180	1020	0,75	1,35						
6. VI. 2 h 30							7,03	0,098	0,65	4,51	75
6. VI. 3 h	2 Amp. Pitugl.					46,0					
6. VI. 8 h abends	,,	180	1014	0,44	0,79						
6. VI. nachts		440	1010	0,27	1,19	46,5	6,85	0,114	0,61	4,56	75
		1530			4,43						
						M. 46,0					
7. VI.		3570	1004	0,09	3,21	A. 46,0	6,62	0,104	0,58	4,18	71
						M. 47,5					
8. VI.		2670	1002	0,14	3,74	A. 48,5	6,98	0,112	0,64	4,34	72
9. VI. morgens	Lävulose	160		0,09	1,44	48,0	6,62	0,083	0,63	4,45	69

Konzentration des Blutes war dasselbe: es nimmt der NaCl-Gehalt nicht zu und sinkt sogar an den folgenden Tagen bis 0,60% ab. Dabei ist die Aderlaßwirkung, soweit die Abnahme der Gesamtblut-Konzentration und die Serumverdünnung in Frage kommt, deutlich verlängert, da sie volle 4 Tage andauert.

Zwischen den beiden Aderlässen liegt ein dritter, bei dem jetzt gleichzeitig Pituglandol verabreicht wurde. Wie aus der Tabelle hervorgeht, setzte jetzt unter dem Einfluß des Hypophysenextraktes schon vor dem Aderlaß eine Blutverdünnung ein, die sich nach der Blutentnahme weiter steigerte. Die Hb.- und Erythrocytenabnahme war sehr erheblich, die Differenz betrug am Morgen des 2. Nachtages für Hb. 17% und wurde auch in der Folgezeit nie wieder ganz ausgeglichen. Die Serumverdünnung hielt mehrere Tage an, ging dann aber allmählich vollkommen zurück. Sie ist wohl in erster Linie auf die Pituglandolinjektion zurückzuführen, da gleichzeitig eine Gewichtszunahme von 2500 g in 24 Stunden eintrat. *Eine derartige Wasseranreicherung fehlte nach den Aderlässen ohne Pituglandol vollständig und bildet eine weitere Bestätigung für die Gewebswirkung des Pituglandols.* Die Serumkochsalzkurve zeigte ein ganz besonderes Verhalten: 2 Stunden nach dem Aderlaß stieg der Serum-NaCl-Gehalt in nicht unbeträchtlichem Maße von 0,60 auf 0,65%, fiel aber von da sehr stark ab bis auf 0,58 am Morgen des 1. Nachtages. *Wir sehen also hier bei gleichzeitiger Pituglandolverabreichung, wenigstens vorübergehend, die als physiologisch zu bezeichnende Hyperchlorämie nach der Aderlaßwirkung auftreten.* Dies ist um so bewerkenswerter, als das Pituglandol an sich das Serum-NaCl herabsetzt.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Beobachtung der Aderlaßwirkung zwei wichtige Störungen hat manifest werden lassen: zunächst bleibt trotz eintretender Blutverdünnung die normalerweise zu erwartende Hyperchlorämie nicht nur aus, sondern sie wird sogar von einer Abnahme des Serum-NaCl-Wertes begleitet, mit anderen Worten: *die in das Blut eintretende Gewebsflüssigkeit ist nicht nur nicht NaCl-reicher, sondern sogar NaCl-ärmer als das Blut, sie ist also hypotonisch.* Des Weiteren bleibt nach dem Aderlaß für mehrere Tage, zum Teil sogar dauernd, eine beträchtliche Hb.-Abnahme bestehen. Sie durch die Blutentziehung als solche, d. h. durch den Blutverlust erklären zu wollen, ist wenigstens nach dem 1. u. 2. Aderlaß unbefriedigend, da die entnommene Blutmenge zu geringfügig war. Man kann demnach nur annehmen, daß die Venenpunktion auf irgendeinem zunächst noch völlig unklaren Wege eine ungewöhnlich lange anhaltende Gesamtblutverdünnung bewirkt hat*).

*) Über einen ähnlichen Vorgang berichtet *W. H. Veil* (Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **15.** 1917) bei der Beschreibung der Aderlaßwirkung beim Hypertoniker. Allerdings ist für die Erklärung der Erscheinung beim Diabetes insip. durch diese Gegenüberstellung nichts Greifbares gewonnen.



3. *Kochsalzbelastungsversuche.*

Zulagen von NaCl sind bei Diabetes ins. schon mehrfach ausgeführt worden. Ausführliche Beobachtung der Blut- und Urinkonzentration findet sich jedoch nur bei *Veil*[4]). Bevor wir auf seine Erfahrungen näher eingehen, wollen wir zunächst über unseren Fall berichten.

Tabelle III.

Dat.	Bemerkung	Urin				Körpergewicht		Blut				
		Diurese	spez. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.Menge			Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.
						M.	47,0					
17. V.		4570	1003	0,15	6.88	A.	47,5	7,11	0,095	0,63	—	—
18. V. morgs.	20 g NaCl	960	1004	0,20	1,92		47,5	6,62	—	0,63	5,19	76
18. V. 3 Std.	post per os	780	1005	0,21	1,64			7,48	—	0,72	4,41	83
18. V. 4 Std.	post bis 1^h	600	1005	0,37	2,22		45,0	7,76	0,082	0,72	5,10	84
	Dursten											
18. V. abends	bis morgens	5590	1003	0,10	5,59		47,5	6,72	0,133	0,66	4,74	79
		7930			11,37							
						M.	48,0					
19. V.		4890	1005	0,14	6,85	A.	47,0	6,40	0,095	0,61	4,40	74
						M.	47,5					
20. V.		4680	1005	0,17	7,96	A.	46,0	6,98	0,087	0,62	4,41	77
						M.	46,0					
21. V.		4710	1005	0,17	8,01	A.	46,5	6,96	—	0,63	4,71	79
						M.	47,5					
29. V.		5630	1005	0,16	9,01	A.	48,0	—	—	—	—	—
30. V. morgs.	Urin vorher	240		0,21	0,48		47.0	6,98	0,098	0,66	4,49	81
30. V. 9^h 5	25 g NaCl + Pit.											
30. V. 9^h 15	2 Amp. Pitugl.	690	1005	0,30	2,07			—	—	—	—	—
30. V. 1^h 15		690	1005	0,57	3,93			6,85	—	0,72	5,00	84
30. V. 1^h 45		210	1004	0,44	0,92			7,50	—	0,74	5.31	86
	1 Amp. Pitugl.							—	—	—	—	—
30. V. 3^h 30		570	1004	0.58	3,31			7,68	0.156	0,73	5,36	83
30. V. 4^h	2 Amp. Pitugl.							—	—	—	—	—
30. V. 5^h 15		180	1015	1.06	1,91							
30. V. 6^h		1560	1005	0.16	2,50		44,5	7,87	0.146	0,72	5.16	82
		4140			15,12							
						M.	47,5					
31. V.		3930	1005	0,15	5,90	A.	49,5	6,60	0,102	0,64	4,47	75
						M.	48,5					
1. VI.		4130	1005	0,20	8,26	A.	47,5	6,51	0,088	0,66	4,45	78
						M.	47,5					
2. VI.		3015	1005	0,17	5,13	A.	47,5	7,31	0,080	0,61	4,69	80
						M.	47,0					
3. VI.		5400	1004	0,16	8,64	A.	46,5	7,68	0,089	0,62	4,89	85
4. VI.		5350	1006	0,16	8,56		46,0	—	—	—	—	—



Es wurden 2 Kochsalzbelastungsversuche vorgenommen, und zwar beim zweiten Versuch gleichzeitig Pituglandol gegeben. Der Verlauf ist in Tab. III niedergelegt. Die Versuche wurden an den Versuchstagen so angestellt, daß der Pat., nachdem sie das Kochsalz zu sich genommen hatte, zunächst keine Flüssigkeit gegeben wurde. Erst nach 4 Stunden erhielt sie zu trinken. Wir bezweckten durch dieses vorhergehende Dursten ebenso wie bei den Aderlaßversuchen, einen deutlicheren Einblick in die Menge des zur Bewältigung einer relativ hohen Salzmenge disponiblen Reservegewebswassers zu gewinnen.

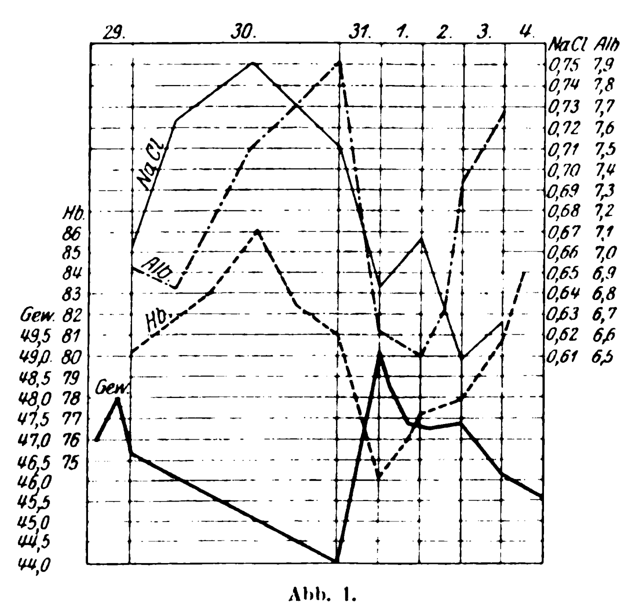


Abb. 1.

Der erste Versuch (Tab. III) zeigt, daß trotz der Verabreichung von 20 g NaCl mit gleichzeitigem Dursten eine starke Bluteindickung mit Gewichtsabnahme eintrat. Unter dem Einfluß von Wasserzufuhr ging die Eindickung bis zum Abend wieder zurück. Die tagsüber sehr starke Hyperchlorämie ging bis zum Abend teilweise zurück. Am nächsten Tage entwickelte sich unter leichter Serumverdünnung eine bald vorübergehende Gewichtszunahme. Die am Versuchstage sehr hohen NaCl-Werte im Blut gingen an den Nachtagen über die Vorversuchswerte bis zur Erreichung völlig normaler Werte zurück.

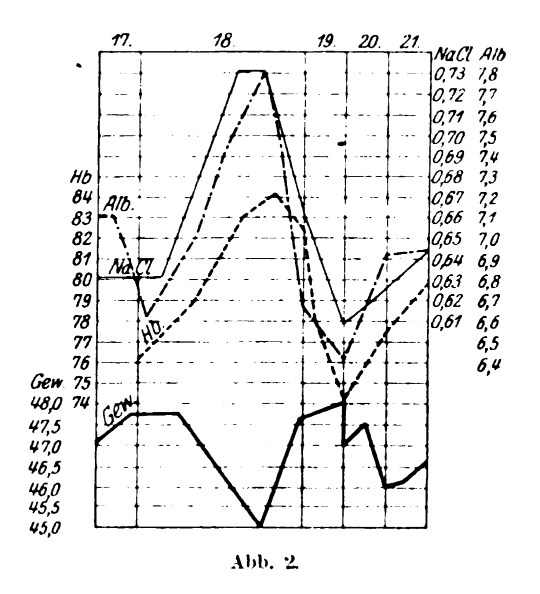


Abb. 2.

Von den verabreichten 20 g wurden in den ersten 24 Stunden annähernd 5 g ausgeschieden bei gleichzeitiger starker Steigerung der Nachtdiurese, während die Tagdiurese sehr gering war. Die übrigen 15 g ließen sich im Urin der folgenden Tage nicht mehr auffinden. Eine nennenswerte Erhöhung der proz. NaCl-Werte im Urin trat auch am Versuchstage nicht ein, der Urin blieb hypotonisch.

Ein durchaus verschiedenes Verhalten zeigte derselbe Versuch unter dem Einfluß gleichzeitig gegebenen Hypophysenextraktes. Zunächst änderten sich Serumeiweiß und Gesamtkonzentration trotz fehlender Flüssigkeitszufuhr nicht wesentlich. Nur Serum-NaCl stieg sehr bald von 0,66 auf 0,72%. Dagegen entwickelte sich im Laufe des Nachmittags — trotzdem die Patientin trinken durfte, eine Erlaubnis, von der sie jedoch wegen fehlenden Durstes nur geringen Gebrauch machte — eine deutliche Serumeindickung mit weiter bestehender Hyperchlorämie, die von einer Gewichtsabnahme von $2^1/_2$ kg begleitet war. Die Wirkung des Pituglandols auf den Urin war sehr merkwürdig: während die NaCl-Konzentration bis auf 1,06% stieg und somit völlig normale Werte erreichte, blieb die zwangsläufige Polyurie zunächst völlig unbeeinflußt; sie war sogar stärker als die Tagdiurese des nicht mit Pituglandol beeinflußten Kochsalzversuches. Erst in der Nacht trat nach neuerlicher Pituglandolinjektion eine deutliche Diuresehemmung ein. Von dem zugeführten NaCl wurden 5 g mehr ausgeschieden als am 1. Versuchstag. Der auf den Versuch folgende Tag zeigte ein völlig verändertes Bild. Unter deutlicher Serum- und Gesamtblutverdünnung entwickelte sich eine gewaltige Gewichtszunahme, so daß das Abendgewicht gegenüber dem Versuchstag, also in 24 Stunden, um 5 kg anstieg. Es ist die stärkste Wasserretention in so kurzer Zeit, die wir jemals beobachten konnten. Der Serumkochsalzspiegel begann mit dem 1. Nachtag sich zu senken und erreichte am 3. Nachtag den normalen Wert von 0,61% Blutkochsalz.

Vergleichen wir die beiden Versuchstage, so sind einige Unterschiede deutlich. Vor allem ist es auffallend, *daß NaCl-Belastung mit Pituglandol sehr viel intensivere Wasserverschiebung zwischen Blut und Gewebe bedingt als ohne Pituglandol.* Das geht aus einer Gegenüberstellung der Körpergewichts- und Blutkonzentrationswerte mit aller Eindeutigkeit hervor. Es ist kaum möglich, bei Betrachtung derartiger Wirkungen eine Gewebswirkung des Pituglandols abzulehnen. Die merkwürdige Tatsache, daß in dem 2. Versuch das Pituglandol die Urinkonzentration so stark steigerte, ohne die Diurese zu beeinflussen, soll vorläufig nur registriert werden.

Gemeinsam war beiden Versuchen nur folgendes: Beide Male trat im Gegensatz zum Normalen, der auf NaCl-Zulagen mit Blutverdünnung und mäßiger Hyperchlorämie zu reagieren pflegt [*Veil*[4]) und eigene Beobachtungen], eine starke Bluteindickung mit ungewöhnlich langdauernder Hyperchlorämie auf. Etwas Ähnliches hat auch *Veil* schon beobachtet. Er sah bei einem Fall von hyperchlorämischem Diabetes ins. (Fall Eyder) eine sehr geringfügige Blutverdünnung mit „um so beträchtlicherer Hyperchlorämie". Wir werden weiter



unten noch sehen, daß diese Hyperchlorämie nach NaCl-Belastung eine Eigentümlichkeit des hyperchlorämischen Diabetes ins. ist und sich beim hypochlorämischen Diabetes ins. nicht findet.

Zusammenfassung des Falles I.

Eine Patientin, die wegen starken Durstes eingeliefert wird, scheidet bei gewöhnlicher Kost einen Urin von sehr niedrigem spez. Gewicht und sehr niedrigem NaCl-Gehalt aus. Bei Wasserentziehung zeigt sich, daß die Diurese ohne Rücksicht auf den Ersatz des ausgeschiedenen Wassers, also *zwangsläufig* mit der Gewichtsabnahme vor sich geht, und daß der *NaCl-Gehalt des Urins niemals den des Blutserums erreicht*. Verabreichung von Hypophysenextrakt hemmt vorübergehend die Diurese und bewirkt die Ausscheidung eines Urins von hohem spez. Gewicht und einem NaCl-Gehalt, der dem des Blutserums gleichkommt. Der Blutkochsalzspiegel geht 24 Stunden nach der Pituglandolinjektion auf den vorherigen Wert zurück.

Während so der Durstversuch in erster Linie auf eine Konzentrationsstörung der Nieren hinweist, zeigen die übrigen Versuche, daß auch der Wasser- und Salzaustausch zwischen Gewebe und Blut gestört ist. Nach einem Aderlaß entsteht zwar die reaktive Serumverdünnung, es fehlt aber die beim Normalen stets vorhandene Hyperchlorämie. Insofern entsteht sogar eine gegenteilige Wirkung, als nach jedem Aderlaß der Kochsalzgehalt des Blutes in erheblicher Weise bis zur Erreichung normaler Werte heruntergeht. Außerdem verursacht die an sich unerhebliche Blutentnahme eine dauernde beträchtliche Abnahme des proz. Bluthämoglobingehaltes. Hypophysenextrakt verändert das Bild insofern, als jetzt wenige Stunden nach dem Aderlaß eine Hyperchlorämie eintritt. Sie ist jedoch ganz kurzdauernd und geht sehr bald — wie vorher ohne Pituglandol — in eine Abnahme über. Immerhin geht daraus hervor, daß das Pituglandol den NaCl-Austausch zwischen Gewebe und Blut wenigstens vorübergehend in deutlicher Weise abändert, und zwar im Sinne eines gesteigerten Zustroms von NaCl aus dem Gewebe ins Blut.

Ebenfalls im Sinne einer Gewebsaustauschstörung und ihrer Beeinflußbarkeit durch Pituglandol spricht der Ausfall des NaCl-Belastungsversuches ohne Pituglandol. Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß der Nahrung zugesetztes NaCl zunächst in abnorm hoher Konzentration im Blute kreist. An den Nachtagen zeigt sich eine Retention von 15 g in den Geweben. Wären bei der Retention nur die Nieren beteiligt, so müßten wir eine verlangsamte, auf mehrere Tage verteilte Ausscheidung unter Vermehrung von Durst und Diurese erwarten, was nicht der Fall ist.

Derselbe Versuch mit Pituglandol kombiniert zeigt nun ein in

manchen Punkten verändertes Bild, ohne daß man jedoch von einer Rückkehr normaler Verhältnisse sprechen kann. Das geht schon daraus hervor, daß trotz Durstens die Polyurie in noch weit stärkerem Maße weitergeht als am 1. Versuchstag. Dementsprechend ist auch der Wasserverlust viel größer. Man gewinnt dabei den Eindruck, daß die sehr viel stärkere und länger dauernde Hyperchlorämie, zu der es diesmal trotz der erleichterten renalen Kochsalzausscheidung kommt, mit dieser Polyurie im Zusammenhang steht. Wenn somit am Versuchstag von einer eigentlichen Gewebswirkung des Pituglandols nicht sehr viel zu bemerken ist, so zeigen uns dafür die Nachtage mit ihrer außergewöhnlichen Wasserretention (Körpergewicht!), daß jetzt der Organismus bei der Deponierung des zugeführten Salzes ungleich größere Mengen Wasser im Gewebe mitbindet, und daß diese Bindung eine ganze Reihe von Tagen anhält. Daß die Pituglandolwirkung auch in dieser Beziehung nur eine vorübergehende ist, entspricht einer Erfahrung, die bisher alle Untersucher gemacht haben.

Vergleicht man den bisher besprochenen Fall mit dem in unserer früheren Mitteilung beschriebenen, so zeigt sich eine weitgehende Ähnlichkeit nicht nur im klinischen, sondern auch im experimentellen Verhalten. Wir erblicken darin eine Bestätigung sowohl unserer Auffassung über das Vorhandensein einer gleichzeitigen Konzentrationsstörung zwischen Gewebe und Blut, als auch einen weiteren Beweis für die Gewebswirkung des Pituglandols.

Eine weitere Bestätigung unserer Auffassung sehen wir in einer bereits früher erschienenen Mitteilung von *Bauer* und *Aschner*[3]), in der ein Durstversuch mitgeteilt wird, bei dem die NaCl-Konzentration des Blutes sogar bis 0,49% herunterging. Auch diese Autoren nehmen an, daß aus den Geweben ins Blut eine hypotonische Kochsalzlösung übertritt.

Wenn sie in einer zweiten Arbeit[5]), in der sie zu unserer Auffassung kritisch Stellung nehmen, diese Tatsache, die sie in ihrer ersten Arbeit als etwas ganz Besonderes und mit den osmotischen Gesetzen nicht im Einklang stehendes bezeichnen, auf die zwangsläufige Polyurie zurückführen wollen, da es gar nicht denkbar wäre, daß die Gewebsflüssigkeit anders als hypotonisch wäre, und wenn sie darin eine physiologisch notwendige Regulation erblicken, so scheint uns das keine Erklärung zu sein. Jedenfalls stellen doch unsere gleichsinnig zu deutenden Aderlaßversuche Bedingungen her, die von der zwangsläufigen Polyurie ganz unabhängig sind. Der Übergang einer hypotonischen Lösung aus den Geweben ins Blut unter diesen Bedingungen bleibt ein absolut pathologischer Vorgang. Die Frage, ab die renale oder die Gewebsstörung das Primäre ist, kann weder durch unsere bisherigen Versuche, noch durch die von *Bauer* und *Aschner* entschieden werden. Auf diesen Punkt werden wir am Schluß der Arbeit eingehen.

Zu ihrer Kritik der Lymphfistelversuche ist folgendes zu bemerken: Anderweitige Untersuchungen über Beeinflussung der Brustganglymphe durch intravenös gegebene Substanzen zeigen, daß sehr wohl in wenigen Minuten Verände-



rungen eintreten können, die man nur als Gewebsretention deuten kann. Trotz der Einwendungen, die man theoretisch gegen Rückschlüsse aus dem Ausfall eines Versuches an der Brustganglymphe erheben kann, ist ihre praktische Verwertbarkeit schon seit *Heidenhain* feststehend. Daß dem so ist, liegt wahrscheinlich nicht zum wenigsten darin begründet, daß der Leber eine bisher zwar noch nicht scharfumrissene, wahrscheinlich aber regulierende Rolle im Wasserhaushalt zukommt. Damit erledigt sich auch der Einwand von *Bauer* und *Aschner*, daß Veränderungen der Darmperistaltik und der Darmresorption an den von uns beobachteten Lymphveränderungen schuld seien. Was den 2. Lymphfistelversuch angeht, so kann er natürlich für die Beurteilung der Ausflußgeschwindigkeit nicht in Frage kommen, da sofort nach der Pituglandolinjektion Atemstörungen eintraten. Es kam uns nur darauf an, zu zeigen, daß die Konzentrationsverschiebungen im Eiweiß- und NaCl-Gehalt sich vollkommen gleichförmig abspielten wie im ersten Versuch.

Was die Verfasser weiterhin gegen die Gewebswirkung des Pituglandols anführen, findet wohl im wesentlichen in den vorstehenden Ausführungen seine Erledigung. Es muß aber noch betont werden, daß Untersuchungen der Blutzusammensetzung nach einer Pituglandolinjektion bis zur Höchstzeit von $2^1/_2$ Stunden, wie sie von den genannten Autoren in ihrer neuesten Arbeit angestellt wurden, wegen ihrer Unvollständigkeit in keiner Weise zu irgendeinem Rückschluß über den Wasserhaushalt berechtigen.

II. Akut einsetzender traumatischer Diabetes insip.

Einige Monate bevor der im vorstehenden beschriebene Fall in unsere Klinik kam, hatten wir Gelegenheit, einen weiteren, aber gänzlich andersgearteten Fall von Diab. insip. zu beobachten. Die Erkrankung entstand im Anschluß an eine Verletzung des Gehirns, sie konnte von uns wenige Tage nach dem Trauma diagnostiziert und von da bis zur Ausheilung ausführlich verfolgt werden. Da bis jetzt noch kein Fall von traumatischem Diabetes insip. in dieser Vollständigkeit beobachtet worden ist, und da sein Verhalten zu dem vorstehend beschriebenen manche Gegensätze ergibt, die uns für die Auffassung vom Wesen des Diabetes insip. von Bedeutung zu sein scheinen, soll er im folgenden ausführlich besprochen werden.

Josef O., 23 Jahre alter Student, früher gesund, verunglückte am 16. I. 1922 beim Rodeln und wurde am selben Tage noch in bewußtlosem Zustand der Chirurg. Klinik Göttingen eingeliefert. Durch Trepanation oberhalb des linken Ohres wurde subdurales Hämatom und Quetschung des linken Schläfenlappens festgestellt. Nach Entleerung des Hämatoms primärer Verschluß der Operationswunde. Am 21. I. zeigten sich zum ersten Male deutliche Anzeichen zurückkehrenden Bewußtseins. Von da ab allmähliche Besserung des Sensoriums. Am 25. I. begann Pat. plötzlich auffallend viel zu trinken, ließ im Laufe des Nachmittags 2700 ccm Urin. Untersuchung der Augen (Prof. *Igersheimer*) ergab außer leichter Venenstauung beiderseits nichts Besonderes, neurologische Untersuchung (Prof. *Stern*) ergab eine leichte Facialisparese rechts, ferner ausgesprochene motorische Aphasie. Da Durst und Urinmenge immer mehr zunahmen, wurde Pat. am 29. I., also 4 Tage nach Beginn der Wasserstörung, in unsere Klinik verlegt. Hier zeigte sich, daß der Pat. zeitlich und örtlich noch nicht orientiert war. Die Untersuchung des Kopfes ergab, daß die Operationswunde primär verheilt war. Die linke Schädelhälfte war



im ganzen etwas klopfempfindlich. Im übrigen fand sich außer leichter Facialisparese rechts somatisch nichts Krankhaftes. In den folgenden Tagen wurde das Sensorium vollkommen frei. Die am 7. II. vorgenommene Lumbalpunktion ergab: Lumbaldruck 190 mm, Nonne ++; Liquor vollkommen farblos, enthält mikroskopisch zahlreiche Lymphocyten und Erythrocyten. Gehalt des Liquor an: NaCl 0,71%, Zucker 0,042, Schwefelsäure (freie und gebundene) als H_2SO_4 berechnet: 36,6%mg.

Um uns über das Wesen der Störung im einzelnen klarer zu werden, stellten wir eine Reihe von Versuchen an, die im folgenden besprochen werden sollen.

Aus der Tab. IV geht hervor, daß der Patient zur Zeit des Beginns der Beobachtung 12—13 Liter eines stark diluierten Urins ausschied, dessen NaCl-Gehalt zwischen 0,10 und 0,12% schwankte. Die Blutuntersuchung ergab völlig normale Werte. Zu erwähnen ist besonders, daß der NaCl-Gehalt des Serums *nicht* erhöht war.

1. Durstversuche.

Am 3. II. wurde in derselben Weise wie bei den anderen Fällen ein Durstversuch angestellt. Vor der ersten Blutentnahme ließ Patient 830 ccm Urin mit 0,10% NaCl-Gehalt. Von 9 Uhr morgens bis 5 Uhr abends wurde keine Flüssigkeit gegeben; der Patient verweigerte in dieser Zeit die Nahrung. In der genannten Zeit betrug die Diurese 1125, das höchste erreichte spez. Gewicht betrug 1008, der NaCl-Gehalt der letzten Urinportion 0,33%. Die Gesamt-NaCl-Ausscheidung während des Durstens betrug 2,53 g. Die Diurese ging demnach trotz mangelnder Flüssigkeitszufuhr weiter, war jedoch nicht sehr erheblich. *NaCl-Gehalt und spez. Gewicht blieben auch in der zuletzt ausgeschiedenen Urinportion niedrig,* im ganzen wurde nur wenig Kochsalz ausgeschieden. Das Gesamtblut zeigte in dieser Zeit entsprechend der relativ geringen Diurese eine nur mäßige Eindickung nach *Hb.* und *Erythr.* beurteilt, noch weniger, aber immerhin deutlich stiegen das Serumeiweiß von 8,22 auf 8,58% und Serum-NaCl von 0,57 auf 0,61%. In der Nacht trank Patient sehr viel und schied dementsprechend 4780 ccm Urin aus.

Am folgenden Tag wurde derselbe Versuch unter gleichzeitiger Verabreichung von *Pituglandol* wiederholt. Die Urinmenge während des Durstens war jetzt gegenüber dem Vortag mit 800 ccm etwas geringer, das spez. Gewicht mit 1013 etwas höher; *der proz. NaCl-Gehalt zeigte jedoch trotz Pituglandol keine Veränderung, sein höchster Wert betrug 0,27%.* Im Blut entwickelte sich unterdessen eine ähnlich geringe Serumeindickung wie am Vortag, die Gesamtblutkonzentration blieb jedoch unverändert.

Die Gesamtdiurese bzw. Gesamt-NaCl-Ausscheidung betrugen am 1. Dursttag 6655 bzw. 7,67 g, am 2. 5210 bzw. 4,15 g; waren also beide gegenüber den Vortagen deutlich herabgesetzt.



Tabelle IV.

Datum	Bemerkung	Urin				Blut					Temperatur
		Diurese	spez. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.-Menge	Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.	
31. I.		13160	1004	0,10	13,16	—	0,096	0,58	4,86	85	37^{3}
1. II.		11750	1005	0,12	14,10	8,02	—	0,60	—	—	37^{6} / 36^{6}
2. II.		12300	1002	0,10	12,30	7,98	0,109	0,61	—	—	37^{6} / 36^{8}
3. II. morgens	Dursten ohne Pitugl.	830	1001	0,10		8,22	—	0,57	5,05	82	37^{0} / 37^{2}
3. II. 11 h		450	1004	0,14		8,17	0,149	0,59	6,69	88	37^{7}
3. II. 1 h		350	1005	0,24	2,58	8,24	0,130	0,59	6,49	86	
3. II. 3 h						8,58	0,150	0,61	6,04	89	
3. II. 5 h		825	1008	0,33		8,41	0,157	0,61	5,08	—	
3. II. nachts		4780	1003	0,09							
		6655			7,67						
4. II. morgens	Dursten *mit* Pitugl.	960	1003	0,04		8,17	0,119	0,64	5,33	89	36^{8} / 37^{5}
4. II. 11 h		450	1004	0,09		8,00	—	0,63	6,07	86	
4. II. 1 h		—	—	—	1,35	8,11	0,110	0,63	6,50	89	
4. II. 3 h		—	—	—		8,43	—	0,62	5,60	84	
4. II. 5 h		350	1013	0,27		8,64	0,123	0,62	5,76	—	
4. II. nachts		3450	1007	0,27							
		5210			4,15						
5. II.		16800	1005		15,12	7,35	—	0,62	5,80	80	36^{6} / 36^{9}
6. II.		13200	1005		17,16	7,57	0,105	0,63	—	—	36^{2} / 38^{4}
7. II.		8760	1004		8,76	7,70	0,193	0,59	—	—	38^{5} / 37^{4}
8. II.		8500	1002		10,20	7,96	0,136	0,58	—	—	36^{9} / 38^{6}
9. II.		8060	1003		8,06	7,87	0,110	0,59	—	—	37^{1} / 37^{1}
10. II.		7500	1004		9,20	8,11	0,128	0,59	—	—	37^{2} / 37^{8}
11. II.		8100	1005		11,34	8,00	0,098	0,61	5,78	84	37^{0} / 37^{1}
12. II.		8000	1004	0,14	11,20	8,15	0,149	0,60	—	—	37^{0} / 37^{8}
13. II.		8260	1004	0,14	11,66	—	—	—	—	—	36^{8} / 37^{2}
14. II.		6780	1004	0,17	11,52	7,70	0,090	0,62	—	—	37^{0} / 37^{4}
15. II.		6160	1003	0,17	10,47	8,15	0,108	0,61	—	—	37^{8} / 37^{5}
16. II.		7500	1001	0,19	14,25	7,89	—	0,61	—	—	37^{0} / 38^{2}
17. II. morgens	Dursten ohne Pitugl.	900	1005	0,21		8,19	—	0,59	—	77	36^{6} / 38^{4}
17. II. 1 h		500	1007	0,42		8,04	0,101	0,61	5,33	81	—
17. II. 3 h		—	—	—		8,28	0,131	0,60	5,43	81	—
		200	1006	0,42							
17. II. abends	konst.	3720	1004	0,10		8,41	0,121	0,64	5,30	—	—
		5320			8,55						
18. II.		8270	1004	0,08	6,62	7,91	0,062	0,60	—	—	37^{0}
19. II.		5020	1003	0,15	10,23	8,22	—	—	—	—	37^{0} / 37^{4}
20. II.		6310	1006	0,17	10,73	7,88	0,101	0,60	—	—	36^{8} / 37^{9}

Vom 5. bis 16. II. wurden Diurese und Blut täglich in der üblichen Weise beobachtet. Am 1. und 2. Nachtag nach dem Pituglandoldurstversuch entwickelte sich eine beträchtliche, besonders das Serumeiweiß betreffende Blutverdünnung, die von einer sehr erheblichen renalen Mehrausfuhr von Wasser und NaCl begleitet war. Leider konnte das Körpergewicht in dieser ganzen Zeit wegen des schweren Allgemeinzustandes nicht bestimmt werden. Immerhin kann man sagen, daß an den beiden Nachtagen das während der Dursttage retinierte NaCl unter Zuhilfenahme großer Wassermengen ausgeschieden wurde. Zwischen 6. und 8. II. stieg die Körpertemperatur mehrmals auf 38,6°. In dieser Zeit war der Blutzucker deutlich erhöht, er erreichte einmal sogar 0,193%.

In den folgenden Tagen wurde die tägliche Wasser- und NaCl-Bilanz sehr gleichmäßig. Es wurde deshalb am 17. II. der *Durstversuch ohne Pituglandol* nochmals angestellt. Er ergab im wesentlichen dasselbe Bild wie der erste. Nur erreichte diesmal die Diurese während des Durstens nur 700 ccm, das spez. Gewicht des Urins stieg ebenfalls nur bis 1007, der NaCl-Gehalt auf 0,42%, blieb also auch diesmal erheblich unter dem Blutkochsalzspiegel. Im Blut zeigte sich eine ganz geringfügige Eindickung. Ebenso wie bei den ersten Versuchen waren auch dieses Mal Gesamtdiurese und Gesamt-NaCl-Ausscheidung deutlich herabgesetzt: die Abnahme der NaCl-Ausscheidung nahm auch am 1. Nachtag noch weiter zu.

Aus den bisher geschilderten Versuchsergebnissen geht hervor, daß der Blutkochsalzspiegel im Gegensatz zum vorher beschriebenen Fall völlig normal ist. Die ohne Pituglandol angestellten Durstversuche zeigen, daß die Diurese nicht zwangsläufig ist, daß sie bei fehlendem Flüssigkeitsnachschub sehr erheblich abnimmt, so daß im Blut hochgradige Eindickungserscheinungen nicht auftreten. Da gleichzeitig die Konzentrationsfähigkeit der Nieren ganz wie beim hyperchlorämischen sehr stark herabgesetzt ist, resultiert aus dieser Diureseabnahme eine deutliche NaCl-Retention, die an den Nachtagen, sobald wieder genügend Wasser zur Verfügung steht, wieder ausgeglichen wird.

In ganz ähnlicher Weise verläuft der mit Pituglandolinjektionen kombinierte Durstversuch. Auch jetzt nimmt trotz Durstens die Urinkonzentration nicht zu, so daß bei der etwas geringeren Diurese eine noch stärkere NaCl-Retention resultiert. Auch im Blut läßt sich kein Einfluß der Wasserentziehung erkennen. Der Blutzuckerspiegel war während dieser ganzen Periode des Durstversuches nicht gleichmäßig. Er stieg stets unter dem Einfluß der Wasserentziehung mit und ohne Pituglandol an, zeigte aber auch in einem freien Intervall abnorm hohe Werte.

2. Kochsalzbehandlung.

Am 21. II. bekam Patient 20 g NaCl in etwa 200 ccm Wasser gelöst zu trinken. Es entwickelte sich eine nach 2 Stunden schon deutliche und im Laufe des Tages anhaltende Blut- und Serumverdünnung (Tab. V).

Der Serumkochsalzspiegel blieb während des Versuchstages vollkommen unverändert. Jedoch lag der Vorversuchswert mit 0,66% deutlich höher, als es sonst bei dem Patienten der Fall gewesen war. (Daß diese Unregelmäßigkeit den Wert des Versuches nicht abschwächt, werden wir später bei der Besprechung seiner Wiederholung zu erörtern haben.) Die Diurese war gegenüber den Vortagen nicht nennenswert erhöht; die durchschnittliche NaCl-Konzentration betrug 0,26% bei einer Ausscheidung von 7 Liter Urin. Von dem zugelegten Kochsalz wurden also am 1. Tag etwa 8 g ausgeschieden. Am folgenden Tag war die Blutkonzentration wieder wie vor dem Versuch, nur die Gesamt-NaCl-Ausscheidung durch den Urin betrug noch etwa 3 g mehr als an den Vortagen. Es wurde also im ganzen etwa die Hälfte der NaCl-Zulage retiniert. Der Blutzuckergehalt stieg dabei bis zum Abend auf 0,203. Selbst wenn man berücksichtigt, daß zur Zeit der Blutentnahme seit der letzten Mahlzeit nur 3—4 Stunden vergangen waren, ist dieser Wert doch als erhöht zu bezeichnen.

Während der ganzen bisher beschriebenen Versuchsperiode war der Patient streng bettlägerig. Da sein Zustand sich fortschreitend besserte, wurde er vom 26. II. ab täglich gewogen. Da inzwischen auch das Durstgefühl weniger quälend geworden war, wurde am 27. II. nochmals ein Durstversuch mit Pituglandolinjektion vorgenommen. Auch dieser Versuch ergab wie die früheren ein völliges *Fehlen eines Einflusses der Pituglandolinjektion auf die Urinkonzentration*, da der höchste NaCl-Gehalt auch jetzt 0,42% nicht überstieg. Die Diurese betrug während des Durstens 1320 ccm, war also etwas höher, als sie an den Dursttagen ohne Pituglandol gewesen war. Während also eine Hemmung der Diurese nicht vorhanden war, trat 3 Stunden nach der Pituglandolinjektion eine sehr intensive Blutverdünnung — sowohl gemessen am Hb. und Erythr., als auch am Blutserumwert — ein. Der Unterschied gegenüber den Morgenwerten ist stark, außerdem ist er in einer Zeit völlig fehlender Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme entstanden, so daß man ihn unbedingt auf die Injektion zurückführen muß. *Eine derartige Blutverdünnung, deren Zustandekommen man in diesem Fall sicher nicht mit einer Diuresehemmung in Zusammenhang bringen kann, bildet einen weiteren Beweis für die Gewebswirkung des Pituglandols.* Am Abend des Dursttages bekam der Patient eine zweite Pituglandolinjektion. Wenn sie auch jetzt wieder auf den Urin ohne Einfluß blieb, so hatte sie doch den zweifellosen Erfolg, das Durst-



Tabelle V.

Dat.	Bemerkg.	Urin: Diurese	Urin: spez. Gew.	Urin: NaCl %	Urin: NaCl Ges. Menge	Körpergewicht		Blut: Alb.	Blut: Sach.	Blut: NaCl	Blut: Erythr.	Blut: Hb.	Temp.	
													M.	36^{2}
21. II. morgs.	20 g NaCl per os							8,13	0,113	0,66	5,35	77	A.	37^{6}
21. II. 11h								7,57	—	0,66	4,71	75		
21. II. abends		7000	1006	0,26	18,20			7,63	0,203	0,66	5,12	72		
													M.	37^{2}
22. II.		6480	1004	0,21	13,61			8,15	0,085	0,64	—	—	A.	37^{6}
														37^{6}
23. II.		5670	1006	0,15	8,51			8,41	0,085	0,64	—	—		36^{8}
														37^{2}
24. II.		8000	1004	0,13	10,40			8,49	0,075	0,63	—	—		37^{4}
														37^{8}
25. II.		6000	1005	0,16	9,60			8,11	0,099	0,59	—	—		37^{5}
						M.	65,0							36^{4}
26. II.		4550	1007	0,24	10,92	A.	65,5	—	—	—	—	—		37^{0}
														37^{5}
27. II.	Dursten	760	1004	0,29			65,3	8,69	0,104	0,59	5,29	84		38^{1}
27. II. 12h	+ Pitugl.	770	1006	0,19				7,72	0,101	0,61	4,70	73		
27. II. abends	zur Nacht Pitugl.	550	1008	0,42				8,32	0,127	0,63	—	78		
27. II. nachts		460	1006	0,21										
		2540			6,95									
													M.	38^{4}
28. II.		5150	1004	0.15	7,73		65,0	7,37	0,119	0,61	—	76	A.	38^{2}
						M.	65,4							36^{8}
1. III.		4720	1006	0,20	9,44	A.	66,0	8,67	0,155	0,62	—	—		36^{9}
														36^{9}
2. III.		4280	1005	0,19	8,13		65,4	7,72	0,111	0,65	—	—		36^{9}
						M.	65,3							36^{4}
3. III.		4240	1006	0,17	7,21	A.	66,5		0,116	0,63	—	—		37^{4}
						M.	66,4							37^{0}
4. III.		6500	1005	0,17	11,05	A.	66,0	8,43	0,108	0,64	—	—		37^{2}
						M.	66,4							36^{4}
5. III.		3250	1004	0,18	5,85	A.	66,0	8,19	0,110	0,62	—	—		37^{0}
6. III. 9h	20 g NaCl per os					•	65,9	8,30	0,091	0,62	4,98	80		36^{8}
6. III. 11h								7,37	0,135	0,63	—	72		
6. III. abends		2680	1006		8,04	A.	66,7	7,87	0,119	0,64	—	69		36^{6}
													M.	36^{6}
7. III.		7000	1006	0,22	15,55		67,4	7,44	0,093	0,64	4,62	73	A.	39^{2}
						M.	65,4							36^{6}
8. III.		5070	1004	0,14	7,10	A.	66,0	8,19	—	0,62	—	—		36^{4}
						M.	65,5							36^{6}
9. III.		5120	1005	0,20	10,24	A.	66,0	7,70	0,099	0,64	—	—		37^{0}
						M.	65,0							36^{4}
10. III.		4300	1006	0,20	8,60	A.	65,5	8,17	0,109	0,63	—	—		37^{0}
														36^{6}
11. III.		4200	1012	0,24	10,08		65,0	8,28	0,090	0,63	—	—		37^{0}

gefühl merklich zu mildern, so daß Patient die ganze Nacht durch schlief und infolgedessen sehr wenig trank. Dementsprechend war auch die Nachtdiurese sehr gering. Im ganzen waren an dem Versuchstag Wasser- und NaCl-Ausscheidung sehr deutlich herabgesetzt. Auch der folgende Tag ergab eine auffallend geringe Kochsalzausscheidung. An beiden Tagen war die Temperatur, die sonst abends 37° nur wenig überschritt, auf über 38° erhöht. *Veil*[4]) beobachtete eine ähnliche Erscheinung nach NaCl-Zulage, und zwar ebenfalls bei einem hypochlorämischen Diabetes insip. Am 2. Nachtag wurde die Temperatur wieder normal.

Am 6. III. wurde eine *zweite NaCl-Belastung* ausgeführt. Auch bei diesem 2. Versuch trat eine starke Gesamtblut- und Serumverdünnung ein, auch diesmal blieb der Serum-NaCl-Spiegel unverändert. Besonders der letztere Befund ist wichtig, da er das Ergebnis des 1. Versuches vom 21. II. bestätigt, und da dieses Verhalten des hypochlorämischen Falles im Gegensatz zu dem des früher beschriebenen hyperchlorämischen steht. Nur insofern zeigte sich letzterem gegenüber ein Unterschied, als die Blutverdünnung bis zum nächsten Morgen noch nicht ausgeglichen war, sondern unverändert andauerte. Die Betrachtung des übrigen Wasserhaushaltes gibt uns über die Ursache dieser Erscheinung Aufklärung: die renale Wasser- und NaCl-Ausfuhr blieb wesentlich hinter den Vortagen zurück, das Körpergewicht stieg sowohl am Abend des Versuchstages, als auch am nächsten Morgen im ganzen um 1500 g an. Es wurden also Wasser und NaCl retiniert, so daß abends die Blutverdünnung noch nicht zurückgegangen war. Im Laufe des nächsten Tages begann eine starke Diurese. Infolgedessen war am übernächsten Tag das alte Körpergewicht wieder erreicht. Dagegen wurde der weitaus größte Teil der NaCl-Zulage dauernd zurückgehalten. Auch hier trat am Abend des 1. Nachtages Fieber bis 39,2° auf.

Der *Blutzuckerspiegel* erhöhte sich in ähnlicher Weise wie nach der ersten NaCl-Zulage, nur trat die Zunahme diesmal etwas früher auf. Da sowohl NaCl-Belastung als auch Pituglandolinjektion mehrfach deutliche Beziehungen zum Blutzucker gezeigt hatten, wurde am 13. III. eine Belastung mit 100 g peroral gegebener Lävulose ausgeführt (Tab. VI). Der Versuch ergab zunächst eine überraschend hochgradige Blut-, besonders aber Serumeindickung mit nachfolgender Serumverdünnung, Hyperchlorämie und Gewichtszunahme. Über diese Erscheinung, die von dem einen von uns weiter verfolgt worden ist, wird an anderer Stelle berichtet werden. Im Gegensatz zu diesen Verschiebungen im intermediären Wasserhaushalt darf der Blutzucker als nicht wesentlich erhöht angesehen werden. Auffallenderweise trat aber am nächsten und übernächsten Tag eine deutliche Hyperglykämie auf, die durch eine am 15. III. verabreichte Pituglandolinjektion noch weiter bis 0,236% gesteigert wurde. Diese Vorgänge, so unklar ihr Zustandekommen im einzelnen auch sein mag, deuten immerhin auf eine zentrale Störung des Zuckerstoffwechsels hin und lassen einen Fall von Diabetes mellitus und hypo-



Tabelle VI.

Datum	Bemerkung	Urin				Körpergewicht	Blut					Temperatur
		Diurese	spez. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.-Menge		Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.	
						M. 64,5						M. 36^4
12. III.		2640	1014	0,24	6,34	A. 65,0	—	—	—	—	—	A. 36^9
												36^6
13. III. morgs.	Lävulose					64,8	8,28	0,090	0,63	—	73	37^0
13. III.		750	1012	0,30			9,26	0,119	0,63	—	79	
13. III.		600	1014	0,31			9,26	0,132	0,64	—	78	
13. III.		360	1013	0,43			8,32	0,093	0,66	—	78	
13. III. nachts		1200	1200	0,24			7,68	—	0,70	—	—	
		2810			8,64							
						M. 66,0						M. 37^6
14. III.		5400	1011	0,27	14,58	A. 66,0	7,98	0,150	0,62	—	74	A. 38^0
												36^0
15. III. morgs.	Pitugl.	800	1012	0,18		65,0	9,07	0,175	0,64	5,48	81	37^0
15. III. 12^h		540	1015	0,39			8,13	0,189	0,64	5,25	73	
15. III. 5^h		1550	1011	0,36			8,77	0,236	0,65	5,72	75	
		2890			9,13							
						M. 65,0						M. 36^6
16. III.				0,25		A. 65,0	8,58	0,100	0,61	6,47	73	A. 37^4
17. III.						64,5	8,92	—	0,60	5,86	79	36^0

chlorämischen Diabetes insip., wie er kürzlich von *Helmuth Freund* [6]) mitgeteilt worden ist, verständlich erscheinen.

Am 17. III. wurde Patient nach Hause entlassen. Die Konzentrationsunfähigkeit der Nieren bestand bei der Entlassung in demselben Maße wie während der ganzen Beobachtungszeit. Dagegen war das Durstgefühl erheblich geringer geworden.

Am 4. V., also nicht ganz 2 Monate später, stellte sich Patient zur Nachuntersuchung ein.

Diese ergab das überraschende Resultat, daß von der früheren Erkrankung nichts mehr zu bemerken war. (Tab. VII.)

Das Durstgefühl war völlig verschwunden, der ausgeschiedene Urin hatte normales spez. Gewicht und normale NaCl-Konzentration. Ein Durstversuch ergab völlig normale Verhältnisse. Eine Zulage von 20 g Kochsalz wurde jetzt in 24 Stunden restlos ausgeschieden. Das per os eingenommene NaCl bewirkte nach wenigen Stunden eine kurzdauernde Verdünnung des Blutes und einen Anstieg des Blutkochsalzspiegels. In der ersten Beobachtungsperiode, als der Patient noch das Krankheitsbild des Diabetes insip. bot, hatte die gleiche NaCl-Belastung zwar auch eine Hydrämie, aber keine Hyperchlorämie erzeugt.



Tabelle VII.

Datum	Bemerkung	Urin				Körpergewicht	Blut					Temperatur
		Diurese	spez. Gew.	NaCl %	NaCl-Ges.-Menge		Alb.	Sach.	NaCl	Erythr.	Hb.	
						M. 73,0						M. 36^{0}
4. V.		1800	1011	0,90	16,2	A. 73,4	7,76	0,144	0,64	—	—	A. 36^{4}
												36^{0}
5. V.							7,63	—	0,66	6,10	99	36^{6}
5. V. tags	Dursten	820	1016	1,18	9,68		7,52	—	0,66	6,59	99	
5. V. nachts		420	1011	0,89	3,74		7,80	—	0,66	6,43	99	
		1240			13,42							
						M. 73,0						M. 36^{0}
6. V.		1000	1016	0,96	9,6	A. 73,2	7,93	0,081	—	—	—	A. 36^{6}
						M. 72,5						36^{1}
7. V.		900	1015	0,90	8,10	A. 72,9	—	—	—	—	—	36^{5}
												36^{5}
8. V.						72,5	7,37	0,094	0,62	—	98	36^{8}
8. V. tags	20 g NaCl	1500	1013	1,41	21,2	73,4	6,38	0,124	0,67	5,19	84	
8. V. nachts		620	1016	1,47	9,11		7,80	—	0,66	5,83	94	
					30,31							
						M. 72,8						M. 36^{4}
9. V.		1800	1016	1,20	21,6	A. 73,2	7,46	—	0,65	—	—	A. 36^{7}
10. V.						72,5	8,22	0,091	0,65	5,57	95	36^{0}

Zusammenfassung des Falles II.

Im Anschluß an ein Schädeltrauma entstand das vollentwickelte Krankheitsbild des Diabetes insip. Dabei war der Kochsalzspiegel nicht erhöht; eine Pituglandolinjektion hatte auf die Urinkonzentration keinen Einfluß. Danach kann man den Fall in die Rubrik des hypochlorämischen Diabetes insip. einreihen. Nach *Veil*[4]) gibt der Blutkochsalzspiegel den entscheidenden Anhaltspunkt für die Auffassung und Klassifizierung eines Diabetes-insip.-Falles. Untersucht man jedoch das Verhalten des Krankheitsbildes gegenüber den verschiedenen Belastungsproben genauer, so finden sich einige weitere Eigentümlichkeiten, die zwar dieses Erkennungssymptom an Schärfe nicht übertreffen, die aber für die Auffassung der Krankheitsgenese nicht unwichtig sind. In erster Linie ist das Fehlen einer zwangsläufigen Polyurie zu nennen. Zwar geht auch hier nach plötzlichem Absetzen der vorher abundanten Flüssigkeitszufuhr zunächst die renale Wasserausscheidung noch weiter, jedoch längst nicht in dem Grade wie bei den hyperchlorämischen Fällen. Daß der Organismus sehr wohl imstande ist, seinen Wasservorat festzuhalten, geht ferner auch daraus hervor, daß eine Bluteindickung sich nur sehr langsam und in sehr geringfügiger Weise entwickelt. Dadurch erklärt es sich dann



auch, daß es hier niemals zu eigentlichen Verdurstungserscheinungen kommt, wie es beim hyperchlorämischen D. i. der Fall ist. Da gleichzeitig die renale NaCl-Konzentrationsfähigkeit fast völlig aufgehoben ist, so resultiert bei den Durstversuchen das eigentümliche Bild, daß regelmäßig meßbare Mengen NaCl retiniert werden. Anders ausgedrückt würde das heißen, daß die Polyurie nur notwendig ist, um die Kochsalzausscheidung ungestört aufrechtzuerhalten, *daß also die Konzentrationsstörung der Niere für Kochsalz die primäre Störung darstellt*, die Polyurie die sekundäre, lediglich bedingt durch erstere. Daß hier Pituglandol ohne Einwirkung ist, wird verständlich, wenn man der Annahme zuneigt, daß das Pituglandol im gleichen Sinne auf Nieren und Gewebe wirkt, indem es die Osmoregulation nach beiden Richtungen des Gefälles hin, nicht aber die spezifisch sekretorische Drüsenfunktion beeinflußt. Diese Annahme bekommt eine weitere Stütze durch die Tatsache, daß sowohl am 27. II. als auch am 15. III eine Pituglandolinjektion eine ganz eindeutige Blutverdünnung bewirkte, die man unmöglich als Folge einer Diuresehemmung erklären kann, da in beiden Fällen eine renale Pituglandolwirkung nicht zu konstatieren war, vor allem aber die renale Wasserausscheidung in dem oben schon besprochenen mäßigen Tempo weiterging. Wenn wir also sehen, daß das Pituglandol zwar eine deutliche Wirkung entfaltet, daß aber diese Wirkung, die wir als Gewebswirkung erkannt haben, auf das Krankheitsbild keinen Einfluß ausübt, so kann das nur daher kommen, daß im vorliegenden Falle die Dysfunktion eine renal begrenzte war, ohne Mitbeteiligung der Gewebe. *Für eine Gewebsstörung geben die ganzen vielwöchigen Untersuchungen auch nicht den geringsten Anhaltspunkt.* Daß eine NaCl-Zulage im Gewebe retiniert wurde, spricht nicht gegen diese Annahme.

Wir hätten es demnach im vorliegenden Fall *primär mit einer reinen Konzentrationsstörung der Niere für Kochsalz zu tun, die durch Pituglandol nicht beeinflußbar war.*

Es wäre nun an sich nicht undenkbar, daß der hier besprochene Fall entsprechend der Eigentümlichkeit seiner Entstehung eine Einzelerscheinung darstellt. Ein Vergleich mit den bisher beschriebenen Fällen von hypochlorämischem, auf Pituglandol nicht reagierenden Diabetes insip., soweit sie uns zugänglich sind und soweit die Vollständigkeit ihrer Beobachtung (die bisher beschriebenen traumatischen Fälle scheiden aus diesem Grund aus) es zuläßt, ergibt jedoch ganz auffallende Parallelen. Wir wollen ganz kurz auf sie eingehen. Es wird dabei hauptsächlich darauf ankommen, zu untersuchen, wie sie sich beim Durstversuch und bei der NaCl-Zulage verhalten.

Unter den von *Veil* beschriebenen Fällen von Diabetes insip. der Straßburger Klinik waren die Fälle Mechler, Firer und der in einer



älteren Arbeit beschriebene Fall Fürst ausgesprochen hypochlorämisch. Alle 3 ergaben nun meist schon am 1., stets aber am 2. Dursttag eine Wasser- und NaCl-Retention, zum Teil mit deutlicher Gewichtszunahme. Zwangsläufige Polyurie zeigten sie alle nicht, NaCl wurde nur im Zusammenhang und in Abhängigkeit von der Wasserausfuhr ausgeschieden. Pituglandol war ohne Wirkung. Die Kochsalzbelastung, über die nur bei Mechler und Firer ausführlich berichtet wird, war ohne Einfluß auf den Blutkochsalzspiegel.

Die *Veil*schen hypochlorämischen Fälle verhalten sich demnach in wichtigen Punkten wie unser traumatischer Fall. Es ist auch wohl kein Zufall, wenn *Veil* selbst an mehreren Stellen von einer „Mineralstörung" spricht und eine solche bei Fall Firer sogar experimentell durch Alkalibelastung nachweist. Er zieht aber aus dieser Erkenntnis weiter keine Schlußfolgerungen.

Von den übrigen älteren in der Literatur niederglegten Fällen kommt für unsere Fragestellung keiner in Frage. Der von *Bauer* und *Aschner*[3]) jüngst veröffentlichte Fall ist zwar hypochlorämisch, verhält sich aber im Durstversuch und gegenüber Pituglandol wie ein hyperchlorämischer. Außerdem ist die an ihm vorgenommene NaCl-Belastung nicht ausführlich genug wiedergegeben. Wir werden auf den Fall noch zurückkommen.

Dagegen sind in jüngster Zeit zwei wichtige Mitteilungen erschienen, denen mehr als rein kasuistische Bedeutung zukommt. In der einen berichtet *Jungmann*[7]) über eine isolierte Störung des Salzstoffwechsels ohne irgendeine Störung des Wasserstoffwechsels bei einem Fall von Hypophysenerkrankung. Zwangsläufige Polyurie fehlte; Pituglandol war ohne jeden Einfluß. Durch NaCl-Belastung, die eine totale Retention des zugelegten Salzes ergab, wurde der an sich erniedrigte Kochsalzgehalt des Blutes nicht erhöht.

Die von *Jungmann*[7]) selbst ausführlich betonte Ähnlichkeit des von ihm mitgeteilten Krankheitsfalles mit dem des hypochlorämischen Diabetes insip. ist auffallend. Es bestehen jedoch wichtige Unterschiede. *Jungmann* selbst betont das Fehlen einer Polyurie in seinem Fall und führt dies auf eine fehlende Störung des Wasserstoffwechsels in seinem Fall zurück. Wir haben nun aber gesehen, daß eine Polyurie entweder primär oder, wie es bei unserem Pat. der Fall war, durch eine renale Kochsalzeliminationsstörung bedingt sein kann. Wenn im *Jungmann*schen Fall die Polyurie fehlt, so kommt es eben daher, daß dort die Störung des Salzstoffwechsels im Gewebe und nicht in den Nieren lokalisiert ist.

Der Fall ist im Zusammenhang mit unseren früheren Ausführungen von Bedeutung, weil er uns lehrt, daß isolierte Salzstoffwechselstörungen mit verschiedener Lokalisation vorkommen können. Wichtig erscheint weiter die Feststellung, daß eine derartige isolierte Salzstoffwechselstörung — in dem einen Fall im Gewebe, in dem anderen in den Nieren lokalisiert — den Gehalt des Blutes an Kochsalz nicht zur Abweichung von der Norm bringt, und daß auch plötzliche starke Salzzufuhr — im Gegensatz zu den hyperchlorämischen Diabetes-insip.-Fällen — keine Erhöhung des Blutkochsalzspiegels zu bewirken pflegt.

Die andere Mitteilung, die hier noch Erwähnung finden soll, betrifft die von *Helmuth Freund*[6]) mitgeteilte Kombination von Diabetes insip. mit Diabetes mell. Der — hypochlorämische — Fall ist dadurch bemerkenswert, daß Pituglandol keine Nierenwirkung, jedoch eine deutliche Gewebswirkung in Form starker Gewichtszunahme hervorrief. Die von dem Verfasser angenommene zwangsläufige



Polyurie beim Durstversuch erscheint uns lediglich durch den vorhergehenden ungewöhnlich hohen Wasserkonsum vorgetäuscht zu sein, besonders da jede Bluteindickung als Zeichen einer vorhandenen „Verdurstung“ fehlte.

Dieser letztere Fall kann demnach im wesentlichen — das Bild ist durch die Kombination mit einem Diabetes mell. kompliziert — mit dem von uns beschriebenen traumatischen Diabetes insip. in Parallele gesetzt werden.

Man ersieht aus der Durchführung des Vergleiches mit den Ergebnissen der Literatur, daß sich in entscheidenden Punkten so viel gemeinsame Züge ergeben, daß man wohl berechtigt ist, das Krankheitsbild des sogenannten hypochlorämischen Diabetes insip. als Folge einer primären, renalen NaCl-Eliminationsstörung, bedingt durch eine „Konzentrationsschwäche“ der Niere, aufzufassen. Eine primäre Gewebsstörung ist dabei direkt nicht nachzuweisen, wenngleich in einigen Fällen eine Neigung, zugelegtes Kochsalz auch bei genügender Wasserzufuhr im Gewebe zu deponieren, festgestellt werden muß. Daß andererseits eine solche Salzstoffwechselstörung nur auf das Gewebe lokalisiert sein und die Nieren vollkommen unberührt lassen kann, zeigt der von *Jungmann*[7]) mitgeteilte Fall.

Bei dem hyperchlorämischen Diabetes insip. liegen die Verhältnisse wesentlich verwickelter. Zu der renalen Konzentrationsstörung tritt hier, wie angestellte Versuche zeigen, eine gleichartige Störung zwischen Blut und Gewebe. Gleichzeitig besteht eine zwangsläufige Polyurie, die bei fehlendem Wassernachschub die Gefahr des Verdurstens entstehen läßt.

Ob die Polyurie eine isolierte, zentral bedingte Störung des Wasserstoffwechsels, oder ob sie eine Folge der Hyperchlorämie darstellt, ist ungeklärt. Es erscheint nicht unmöglich, daß die Hyperchlorämie allmählich durch die renale Kochsalzretention entstanden ist.

Zusammenfassung.

1. Es werden mehrere Tatsachen angeführt, die für eine vorwiegende Gewebswirkung des Pituglandols sprechen. Es sind dies folgende:

a) Pituglandol bewirkt beim hyperchlorämischen Diabetes ins. sowohl beim Durstversuch wie nach dem Aderlaß Blutverdünnung und Gewichtszunahme; ohne Pituglandol fehlen diese Veränderungen. Eine geringfügige Blutverdünnung nach dem Durstversuch ohne Pituglandol ist als reaktive Hydrämie nach der vorhergegangenen Eindickung zu deuten;

b) nach Aderlaß bleibt beim hyperchlorämischen Diabetes insipidus die normalerweise als Folge des Aderlasses auftretende Hyperchlorämie aus, sie tritt aber nach Pituglandol vorübergehend auf;

c) am hypochlorämischen Diabetes ins. bewirkt Pituglandol in 2 Versuchen starke Hydrämie ohne vorhergehende oder gleichzeitige Nierenwassersperre.



2. Die in der ersten Mitteilung aufgestellte Hypothese, daß beim hyperchlorämischen Diabetes insip. eine gleichsinnige Störung wie zwischen Blut und Niere auch zwischen Blut und Gewebe besteht, wird durch weitere Beobachtungen gestützt:

a) im Durstversuch steigt trotz hochgradigster Bluteindickung der Blutkochsalzspiegel nicht wesentlich. Es wird Bezug genommen auf andere Fälle aus der Literatur, unter denen sich einer befindet, in dem beim Dursten sogar eine pathologische Kochsalzverarmung des Blutes eintritt. Es tritt also beim Dursten zwangsweise eine hypotonische Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut;

b) durch mehrfache Aderlässe wurde die Hyperchlorämie beseitigt;

c) Kochsalzbelastung bewirkt im Gegensatz zum Normalen eine Bluteindickung. Die Hyperchlorämie ist stärker und länger dauernd als beim Normalen.

Ein Überblick über die beiden beschriebenen und den früher von uns mitgeteilten Fall, sowie die Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Fälle, soweit sie genügend genaue Angaben der Blutzusammensetzung enthalten, gestattet uns vielleicht, zu einer einheitlichen Auffassung des Diabetes insip. zu kommen.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Die beiden Fälle reihen sich zwar in die jetzt gebräuchliche Einteilung hypochlorämisch und hyperchlorämisch ein, wobei man sich klar sein muß, daß die Mehrzahl der Fälle der ersten Gruppe normochlorämisch ist. Ein tieferer Einblick in ihr Verhalten den verschiedenen Eingriffen gegenüber zeigt jedoch, *daß eine zwingende Notwendigkeit, dem NaCl-Gehalt des Blutes eine so fundamentale Bedeutung für die Auffassung des Diabetes insip. zuzuschreiben, doch wohl nicht besteht; denn das gegensätzliche Verhalten des NaCl-Gehaltes im Blut ist, wie wir gezeigt zu haben glauben, eine sekundäre Erscheinung, die das Wesen der Funktionsstörung beim sogenannten hypochlorämischen D. i. in keiner Weise erklärt und die beim hyperchlorämischen zum Verschwinden gebracht werden kann, ohne daß die Erkrankung an sich dadurch beeinflußt wird.* (Vgl. das Verhalten des Falles I nach den Aderlässen.) Dagegen bleibt in beiden Fällen das Symptom der renalen Kochsalzkonzentrationsstörung, solange die Polyurie überhaupt besteht, nachweisbar.

In dem frischen traumatischen Fall ist dieses die einzige Störung, von der aus alle weiteren abgeleitet werden können. In dem älteren hyperchlorämischen Fall dagegen besteht neben dieser Störung eine gleichzeitige, von uns in einem analogen Fall ebenfalls nachgewiesene Konzentrationsstörung zwischen Gewebe und Blut. Es dürfte daher die Frage berechtigt sein, ob nicht auf Grundlage dieser Störung, die in allen genauer untersuchten Fällen der letzten Jahre, soweit nicht primäre Polydipsien vorlagen, in höherem oder geringerem Grade

gefunden worden ist, sich alle weiteren entwickeln können. In diesem Sinne spricht, daß Übergänge zwischen beiden Formen des echten Diabetes insip. bestehen. So berichten *Bauer* und *Aschner*[3]) über einen Diabetes-insip.-Kranken, dessen molekulare Blutkonzentration unternormal war, der aber bei Wasserentziehung ausgesprochene Verdurstungserscheinungen zeigte und auch auf Pituglandol wie ein hyperchlorämischer Fall reagierte. Der Blutkochsalzspiegel schwankte bei diesem Kranken zwischen unternormalen und übernormalen Werten. Auch in den relativ frischen Fällen von *Biffis Piero* (Kongr. C. 24, S. 267) scheinen manche Symptome des hypo- und manche des hyperchlorämischen Typus bestanden zu haben.

Es ist durchaus möglich, daß auch in anderen frischen Fällen zunächst nur eine rein renale Konzentrationsstörung besteht, aus der, wie wir gezeigt haben, sich die Polyurie ableitet (die, wie wir gezeigt haben, im Durstversuch noch nicht zwangsläufig zu sein braucht) und daß aus der allmählich sich einstellenden Tendenz zur NaCl-Retention die viel tiefergehende und nicht mehr reparable Regulationsstörung im Austausch zwischen Blut und Gewebe, sowie Blut und Niere sich entwickelt, die mit der Ansammlung des NaCl im Blute einhergeht.

Da akut sich entwickelnde Fälle immerhin nicht häufig zur Beobachtung kommen und wir nicht damit rechnen können, unsere Anschauung weiter zu prüfen, glaubten wir sie als Arbeitshypothese mitteilen zu dürfen.

Literatur.

[1]) *Erich Meyer* und *Robert Meyer-Bisch*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 225. — [2]) *Gorke*, Arch. f. Verdauungskrankh. **26**, 365. — [3]) *Bauer* und *Aschner*, Wien. Arch. f. inn. Med. **1**. — [4]) *W. H. Veil*, Bioch. Zeitschr. **91**, 317. — [5]) *Bauer* und *Aschner*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **27**, 191, 297. — [6]) *Helmuth Freund*, Klin. Wochenschr. **1**, 1780. 1922. — [7]) *Jungmann*, Klin. Wochenschr. **1**, 1546. 1922.



(Aus der inneren Abteilung des Augustahospitals, Berlin. [Chefarzt: Professor Dr. *Schlayer*].)

Studien über die Bewegungen des gesunden und des kranken Magens.

Von

Dr. Georg Heinrich Nick,
Assistenten der Abteilung.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. November 1922.)

Die Beurteilung der Magenfunktion, die sich aus der digestiven und motorischen Funktion zu einer Gesamtfunktion kombiniert, ist außerordentlich schwierig; abgesehen von der Kompliziertheit der Einzelvorgänge an sich und ihrer noch recht unklaren nervösen Regulation wird sie erschwert durch die nicht kontrollierbaren und nicht faßbaren psychischen Einflüsse, denen sie unterliegt. Infolge dieser eben angedeuteten Momente kommen beim Magen, wie wohl bei keinem anderen Organ des menschlichen Körpers, die durch die Nahrungsaufnahme gesetzten Reize auch beim Gesunden individuell und zeitlich in ganz verschiedenen funktionellen Effekten zur Auswirkung. Immerhin läßt sich auf verschiedene Reize hin, innerhalb gewisser Grenzen, beim normalen Magen ein als Norm zu betrachtender Reaktionstyp feststellen. Die verschiedenen, in einem gewissen Verhältnis zueinander stehenden Verweilzeiten der verschiedenen Speisen im Magen und ihr ebenfalls bis zu einem gewissen Grade typischer Einfluß auf die Saftsekretion und Saftzusammensetzung erhellen diese Tatsache, zeigen aber andererseits die Vielheit der Reaktionsmöglichkeiten, die diesem Organ auf die Vielheit der Reize zur Bewältigung seiner Aufgabe zur Verfügung stehen.

Alle diese eben angeführten Momente müssen, um bei der funktionellen Magenuntersuchung zu einem möglichst umfassenden Bild zu führen, jedes enge Schematisieren in den Funktionsproben von vornherein verbieten und eine möglichst breit gewählte Basis für diese fordern.

Wenn wir uns zur Untersuchung der sich am Magen abspielenden Bewegungsvorgänge der in der Röntgentechnik allgemein üblichen

Methode der Füllung des Magens mit einem in bestimmter Weise zusammengesetzten Kontrastmittel bedienen, so läßt uns diese *eine* Untersuchung zwar ein Urteil gewinnen über die Art und Weise, wie der Magen eben diese an ihn gestellte Aufgabe bewältigt. Wir müssen uns aber sagen, daß dieses Verfahren ein ziemlich willkürliches Herausgreifen einer bestimmten Aufgabe darstellt, die uns wohl Auskunft gibt, wie der Magen mit ihr fertig wird und wie der Ablauf seiner Bewegungsmechanik ist, die uns aber darüber im Unklaren läßt, wie die motorische Reaktion auf *verschiedene* Belastungen hin ausfallen würde. Die klinische Untersuchung hat sich die Nutzanwendung aus diesen Überlegungen längst zunutze gemacht, in dem sie beispielsweise bei Anacidität unter bestimmten Umständen zur Reiz- oder Appetitmahlzeit greift, um psychisch bedingte, sekretionshemmende Einflüsse auszuschalten.

Was die motorische Funktion anlangt, so konnten *Leschcziner* und *Frenkel-Tissot*[1]) zeigen, daß für die verschiedenen klinischen, heute üblichen Proben in Form verschiedener Speisenzusammensetzungen verschiedene Entleerungszeiten vorhanden sind, die innerhalb gewisser Grenzen in Beziehungen zueinander stehen, daß aber dieses Verhältnis der Entleerungszeiten zueinander sich verschiebt, sobald das koordinierte Ineinandergreifen der Bewegungsvorgänge durch irgendeinen pathologischen Prozeß gestört ist. Mit dieser Feststellung muß man unbedingt auch für die Röntgenuntersuchung auf den Standpunkt einer möglichst vielseitigen Anwendung der uns zur Verfügung stehenden Prüfungsmöglichkeiten gelangen, selbstverständlich nicht wahllos, sondern immer unter Berücksichtigung der gegebenen Verhältnisse.

Wir haben von diesen Überlegungen ausgehend, einen und denselben Magen durch Zufuhr von Röntgenbreien verschiedener Beschaffenheit vor verschiedene Aufgaben gestellt und die Reaktion der Bewegungsvorgänge daraufhin beobachtet. Wir stellten die Entleerungszeiten auf verschiedene Belastung hin fest und sahen zu, wie dieser mit der Entleerungszeit gegebene Arbeitseffekt aus den einzelnen Komponenten der Magenbewegungen — Peristaltik, Pylorusspiel, Tonus — bei verschiedenen Aufgaben zustande kommt. Ebenso beobachteten wir, wie die Tätigkeit dieser verschiedenen Komponenten bei verschiedener Belastung in ihren wechselseitigen Beziehungen zueinander sich ändert. Unter Umständen konnten wir auch erwarten, für bestimmte pathologische Zustände charakteristische Abweichungen von einem normalen Verhalten festzustellen.

Um dem außerordentlich komplizierten Vorgang der Magenbewegung ausschließlich auf radiologischem Wege näherzutreten, müssen wir uns zunächst darüber klar sein, daß diese Methode zu diesem Zweck zwar die aussichtsreichste ist, aber keineswegs erschöpfend sein kann.



Die Tätigkeit der Peristaltik und des Pylorusspiels läßt sich vor dem Röntgenschirm leicht beobachten und, soweit es für unsere Zwecke in Betracht kommt, ohne allzu große Schwierigkeiten deuten. Anders verhält es sich mit dem Begriff des Tonus. *Stiller*[2]) definiert denselben als die Kraft, mit der sich die Muskulatur des Magenschlauches reflektorisch um seinen Inhalt zusammenzieht. Schon aus dieser Definition ergibt sich eine der Hauptschwierigkeiten, nämlich aus der Silhouette des Mageninhalts auf die Spannung der Wand Schlüsse zu ziehen. Zwar wird uns die Form dieser Silhouette, soweit es wenigstens für unsere Untersuchungen in Betracht kommt, ein ziemlich genaues Bild der äußeren Konturen geben. Andererseits aber ist die Magenform nicht nur das Produkt der Wandspannung, wie *Forssell*[3]) und vor allem *Groedel* und *Schenk*[4]) zeigen konnten. Sie wird noch durch so viele nicht im Organ selbst liegende Momente beeinflußt, daß bei der Mannigfaltigkeit und teilweise nur schweren Kontrollierbarkeit dieser Einflüsse Schlüsse aus der Form auf den Tonus nur mit äußerster Vorsicht und unter kritischer Bewertung aller in Betracht kommenden Nebenumstände zu ziehen sind. Trotzdem bleibt uns dazu kein anderer Weg übrig, wenn wir nicht auf eine der verhältnismäßig umständlichen Methoden der Druckmessung im Innern des Organs zurückgreifen wollen. Zu der vielumstrittenen und noch keineswegs geklärten Frage, inwiefern die Magenform der Ausdruck eines physiologischen oder pathologischen Tonuszustandes ist, wollen wir damit nicht Stellung nehmen, sondern nur die beim Vergleich sichtbar werdenden Tonusänderungen zum Ausdruck bringen.

Unter den vielfachen Variationsmöglichkeiten haben wir uns zunächst damit begnügt, den Einfluß veränderter Viscosität des Breies, unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen, nach den oben genannten Gesichtspunkten zu beobachten. Zu diesem Zwecke bereiteten wir uns zwei Breie, die in ihrem mechanischen Verhalten, in ihrer chemischen Zusammensetzung und in ihrem Geschmack einander vollkommen gleich, sich nur durch ihre Zähigkeit voneinander unterschieden. Die Zusammensetzung ist folgende: Eine ganz bestimmte, abgewogene Menge Kartoffelmehl — die Menge betrug beim dünnen 10 g, beim dicken Brei 18 g — wird mit genau $^1/_2$ l Wasser kalt angerührt und unter stetem Umrühren zum Kochen erwärmt, nachdem vorher 15 g Kakao und 3 Tabletten Saccharin zugesetzt wurden. Nach dem Kochen werden 180 g Bariumsulfat zugemischt und möglichst gleichmäßig verquirlt. Den dünnen Brei bezeichnen wir in Zukunft der Einfachheit halber als Brei I, den dickeren als Brei 2.

Auf diese Weise entstehen 2 Breie, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung nicht voneinander unterscheiden; der Geschmack ist bei beiden Breien derselbe; das spezifische Gewicht ist durch den ge-

ringen Unterschied in der Menge des verwendeten Kartoffelmehls kaum, jedenfalls nur so wenig verändert, daß es bei unseren Untersuchungen als beeinflussender Faktor nicht ins Gewicht fällt. Beide Breie sind bei sorgfältiger Zubereitung von vollkommen homogener Konsistenz; Brei 1 ist sahnenartig, ziemlich dünnflüssig. Trotzdem ist das Bariumsulfat in demselben gut suspendiert. In einer 10 cm hohen Breischicht fällt ein senkrecht aufgestellter Holzquirl sofort um. Brei 2 ist dickflüssiger und zäher, seine Konsistenz läßt sich am besten mit der eines zähen, dickflüssigen Honigs vergleichen. Trotzdem läßt er sich noch bequem umgießen und trinken. In einer 10 cm hohen Schicht bleibt ein senkrecht aufgestellter Holzquirl stehen.

Bei unseren Untersuchungen verfuhren wir folgendermaßen: Morgens früh, am nüchternen Pat., wurde zunächst die Durchleuchtung mit dem einen der beiden Breie vorgenommen, nach 24 oder 48 Stunden zu derselben Tageszeit, ebenfalls am leeren Magen unter denselben Bedingungen mit dem zweiten Brei. Eine Spülung des Magens wurde vor der Durchleuchtung prinzipiell unterlassen. Vor dem Schirm wurde zunächst das Einfließen des Breies, die Entfaltung und die Füllung des Magens beobachtet und zwar nur am stehenden Pat. Nach der Füllung richteten wir unser Hauptaugenmerk auf die Form des Magens, den zeitlichen Ablauf und die Tiefe der Peristaltik, sowie auf die Entleerung in das Duodenum. In den meisten Fällen wurde noch die Zeitdauer der Entleerung beobachtet. Bei der zweiten Durchleuchtung verfuhren wir in genau derselben Weise, orientierten uns aber vor der Füllung des Magens noch über den Füllungszustand der Därme. Die einzelnen Phasen der zur Darstellung kommenden Bilder wurden durch Pausen festgehalten, um objektive Vergleichsmöglichkeiten bei der Hand zu haben, da uns Serienaufnahmen infolge der hohen Plattenpreise nicht möglich waren. Auf Orthodiagraphie haben wir verzichtet, da es uns weniger auf absolute Maße, als vielmehr auf einen Vergleich ankam. Die Zeichnungen wurden zu diesem Zweck stets in gleicher Entfernung des Pat. und des Schirms von der Röhre angefertigt. Der Schirm wurde bis zur leichten Berührung ohne Anpressen an die Bauchdecken herangeschoben und ein Palpieren während der Untersuchung nach Möglichkeit vermieden, um die Peristaltik möglichst wenig zu beeinflussen (*Groedel*[5]).

Die Untersuchungen wurden mit wenig Ausnahmen an dem stationären Krankenmaterial unserer Klinik vorgenommen, um eine genaue Kontrolle des Pat. während der Untersuchung zu erleichtern. Die Lebensweise und die Diät blieb während einer Untersuchungsperiode die gleiche, ebenso wurden keine Arzneimittel mit ausgesprochener Magen-Darmwirkung verabreicht. Bei den Pat., bei denen wir eine Beobachtung der Entleerungszeit vornahmen, legten wir Wert darauf, daß bis zur Feststellung der Entleerungszeit keine Nahrungsaufnahme erfolgte und daß das Verhalten während dieser Zeit dasselbe blieb, um Einwendungen, die eine Veränderung der Austreibungszeit durch eine veränderte Lebensweise erklären könnten, zu begegnen. [Vergleiche die Untersuchungen von *Moritz*][6]).

Carcinome haben wir bei diesen Untersuchungen nicht berücksichtigt, da es schwer ist, einwandsfrei festgestellte Carcinome in so frühen Stadien zu finden, daß man mit Sicherheit eine mechanische Beeinflussung des Bewegungsablaufs durch den Tumor selbst ausschließen und Veränderungen nur als reflektorisch bedingt ansehen kann.

Um die von uns beobachteten Formveränderungen einwandsfrei auf Veränderungen in der Magenwand selbst zurückführen zu können, mußten alle anderen



auf die Form und die Lage des Magens einwirkenden Momente ausgeschlossen werden. Als solche kommen bei unseren vergleichenden Untersuchungen in erster Linie Änderungen der Bauchdeckenspannung und nach den Untersuchungen *Groedels* und *Schenks*[4]) die veränderte Füllung der Därme in Betracht. Was den ersten Punkt anlangt, läßt sich derselbe bei unseren Versuchen leicht ausschalten. Wir haben streng darauf geachtet, daß jede willkürliche Anspannung oder Einziehung der Bauchmuskulatur unterblieb. Den zweiten Punkt als Fehlerquelle auszuschalten war, was den Dickdarm anlangt, verhältnismäßig leicht, nicht zu kontrollieren war er für den Dünndarm. Da die Kost ungefähr dieselbe blieb, die Stuhlgänge kontrolliert wurden und wir außerdem noch vor der zweiten Durchleuchtung uns von dem Füllungszustand der Därme durch Gase oder durch Breimassen, die noch von der ersten Durchleuchtung im Darm zurückgeblieben waren, überzeugten, so glauben wir, auch diese Fehlerquelle möglichst beseitigt zu haben. Zur Kontrolle haben wir außerdem bei verschiedenen Pat. an zwei nacheinander folgenden Tagen mit demselben Brei Durchleuchtungen vorgenommen, wobei noch reichliche Mengen Kontrastbrei in den Därmen sich befanden, ohne dabei nennenswerte Formveränderungen zu finden, die wir als Tonusänderungen hätten deuten müssen. Selbst wenn innerhalb einer Untersuchungsperiode eine Stuhlentleerung mehr oder weniger stattfand, so glauben wir doch nicht, daß diese Vermehrung oder Verminderung des Rauminhalts in der Bauchhöhle auf Grund der eben genannten Kontrollversuche genügt, um die von uns, wie sich später zeigen wird, recht beträchtlichen Veränderungen allein zu erklären. Häufig fanden wir bei derselben Untersuchung einen schlaffen, tiefstehenden Magen, der sich innerhalb einiger Minuten kräftig um seinen Inhalt zusammenzog. Dies ließ sich nur mit einer Änderung des Tonus erklären, da eine nennenswerte Entleerung und eine Veränderung der Füllung der Därme in dieser kurzen Zeit nicht hatte stattfinden können und somit eine Änderung der Magenform durch außerhalb des Organs liegende Einflüsse auszuschließen war.

Um Veränderungen der Form durch verschiedene Füllung zu vermeiden, haben wir stets dieselbe Menge des Breies, nämlich genau 400 ccm, zu trinken gegeben. Dabei haben wir auch darauf geachtet, daß der verabreichte Brei stets ungefähr dieselbe Temperatur hatte, um Einwendungen in dieser Richtung zu begegnen. [Vergleiche die Untersuchungen von *J. Müller*[7])].

Wenn wir nun unsere Resultate, die wir bei der vergleichenden Untersuchung erhielten, einer kritischen Betrachtung unterziehen, so läßt sich zunächst eine Gruppe von Mägen von den übrigen scharf abtrennen, bei denen keinerlei feststellbare Veränderungen des Bewegungsablaufes nach den obengenannten Gesichtspunkten nachweisbar waren. Die Peristaltik hatte sich nicht verändert, ebensowenig der Tonus, die Entleerung in das Duodenum war dieselbe, ebenso die Entleerungszeit Wir geben in der folgenden Tabelle eine kurze Übersicht der Magen der ersten Gruppe wieder.

Tabelle I.

Magen 1.	Magengesunder Neuropath.	Entleerung leicht beschleunigt, bei Brei 1 und 2 gleich.
Magen 2.	Magengesunder Mann.	Entleerung normal, bei Brei 1 und 2 gleich.
Magen 3.	Neuropathin. Mäßige Supersekretion, Anazidiät. Großer tiefstehender Magen.	Entleerungszeit wurde nicht beobachtet.



Tabelle I (Fortsetzung).

Magen 4.	Tumor hepatis mit starker Verdrängung des Magens nach links. Magen gesund.	Entleerungszeit wurde nicht beobachtet.
Magen 5.	Pylorusstenose 1. Grades durch Adhäsionsbildung nach alter Laparotomie. (Operativ festgestellt!)	Entleerungszeit stark verzögert, bei Brei 1 und 2 gleich, Stenosenperistaltik.
Magen 6.	Tabes dorsalis, akute Magenblutung. Hyperperistaltik u. Hypersekretion. Ulcus duodeni.	Entleerungszeit verzögert, bei Brei 1 und 2 gleich.
Magen 7.	Typische rezidivierende Cholecystitis, Adhäsionen mit dem Duodenum, Magen gesund.	Entleerungszeit verzögert, etwas mehr bei Brei 2.
Magen 8.	Ulcus ad Pylorum. Stand bei der Untersuchung unter Atropinwirkung.	Entleerungszeit etwas verzögert, etwas mehr bei Brei 2.

Wie aus Tabelle I ersichtlich ist, zeigen Magen 1—5 keinerlei Veränderungen. Bei Magen 1—4 handelte es sich um magengesunde Patienten. Magen 5 war ebenfalls primär nicht erkrankt; klinisch und röntgenologisch handelte es sich um einen stenosierenden Prozeß am Pylorus, den wir erst auf ein altes Ulcus zurückführen zu müssen glaubten. Die Operation ergab jedoch peritonitische Stränge nach einer alten Nabelbruchoperation, die den Pylorus und seine Umgebung komprimiert hatten. Nach Lösung derselben verschwanden alsbald die Beschwerden. Am Magen 3 fanden wir eine Anacidität und eine leichte Supersekretion, sonst konnten wir am Magen keinerlei pathologische Befunde erheben. In den Fällen 6—8 waren die erhobenen Befunde nicht so gleichartig, wie bei den eben geschilderten 5 Fällen. Geringe, wenn auch kaum in die Augen fallende Unterschiede im Bewegungsablauf waren zweifellos vorhanden. Zunächst war die Entleerungszeit bei diesen Magen bei Brei 2 etwas verzögert, obgleich die Unterschiede nur sehr unbedeutend waren. Im Falle 6 handelte es sich um eine ältere Frau mit einer klinisch sicheren Tabes dorsalis und außerdem einer klinisch und radiologisch einwandsfreien Geschwürsbildung im Duodenum. Ob es sich dabei um gewöhnliche Duodenalgeschwüre oder um luetische Prozesse handelte, ist eine offene Frage, die wir nicht entscheiden konnten. Beim Magen 8 war der Tonus im Quermagen bei Brei 2 vielleicht etwas vermehrt, die Peristaltik war in beiden Fällen sehr stark beschleunigt und vertieft. Vielleicht hätten die drei zuletzt genannten Fälle in einer der beiden später erwähnten Gruppen untergebracht werden müssen, doch schien uns, nach den geringen und unsicheren Unterschieden die Berechtigung dazu nicht recht vorzuliegen. Besonders erwähnt sei noch der Magen Nr. 7. Hier handelte es sich um



eine typische Cholecystitis; der Magen selbst war normal. Während bei Brei 1 eine gute Peristaltik zu beobachten war, fehlte sie bei Brei 2 bei anscheinend gut erhaltenem Tonus vollkommen. Trotzdem fand in rhythmischen Intervallen eine kräftige Entleerung durch den Pylorus in das Duodenum statt, so daß die Entleerungszeit nur ganz unwesentlich verzögert wurde. Diese Beobachtung erscheint uns bemerkenswert und findet in der Literatur eine gewisse Analogie in den Beobachtungen von *Taboras*[8]), welcher bei Beimengungen von Öl zum Röntgenbrei ein Sistieren der Peristaltik bei offenstehendem Pylorus findet, jedoch wie aus einer Diskussionsbemerkung hervorgeht, guten Tonus beobachten konnte.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir es in der ersten Gruppe mit gesunden Magen zu tun haben, mit Ausnahme der Magen 6—8, die teilweise erkrankt waren, bei denen gewisse Veränderungen der Bewegungsvorgänge nicht auszuschließen waren, und die infolgedessen einen Übergang zu einer der beiden nächsten Gruppen bilden. Vor allem war auch die Entleerungszeit bei beiden Breien so gut wie nicht verändert. Es scheint ein gewisser Widerspruch darin zu liegen, daß der Magen einerseits mit der ihm gestellten erhöhten Aufgabe in derselben Zeit fertig wird, und andererseits Veränderungen im Bewegungsablauf fehlen. Eigentlich müssen wir uns doch sagen, daß rein mechanisch der Magen bei dem zäheren Brei eigentlich eine vermehrte Arbeitsleistung vollbringen müßte, um denselben Arbeitseffekt zu erzielen. Wenn wir keine Veränderung beobachten konnten, so mag dies an der Unzulänglichkeit der radiologischen Methode liegen, die uns eben nicht gestattet, feinere Differenzen besonders im Tonus zu erkennen.

Der Rest der von uns beobachteten Magen läßt sich wiederum in zwei weitere Gruppen teilen: Eine Gruppe mit einem deutlichen Nachlaß des Tonus bei Zufuhr des zäheren Breies und eine dritte Gruppe mit einer sicheren Vermehrung des Tonus.

Die Magen der Gruppe 2 haben wir unter der folgenden Tabelle der Übersichtlichkeit halber zusammengefaßt.

Tabelle II.

Magen 9.	Magengesunder junger Kollege.	Peristaltik und Tonus in beiden Fällen gut, bei Brei 2 etwas geringer.	Entleerungszeit nicht beobachtet.
Magen 10.	Affektio apicum, asthenischer Typ, magengesunde Frau.	Peristaltik gering, nicht verändert. Starker Tonusnachlaß bei Brei 2.	Entleerungszeit etwas verzögert, bei Brei 2 stärkere Verzögerung.
Magen 11.	Grippe, Epilepsie, asthenischer Typ, magengesunde Frau.	Peristaltik mäßig, nicht verändert, Tonus bei Brei 1 gut, bei Brei 2 starker Nachlaß.	Entleerungszeit leicht verzögert, mehr bei Brei 2.

Tabelle II (Fortsetzung).

Magen 12.	Magengesunde Frau, Hysterie.	Peristaltik gut, in beiden Fällen nicht verändert, Tonus gut, bei Brei 2 Tonusnachlaß bes. im Quermagen.	Entleerungszeit normal, bei Brei 2 leicht verzögert.
Magen 13.	Magengesunder Mann, chron. Cholecystitis.	Peristaltik gut, bei beiden Breien gleich. Tonus in beiden Fällen gut, bei Brei 2 geringer Nachlaß.	Normale Entleerungszeit, bei beiden Breien gleich.
Magen 14.	Magengesunder Mann, chron. Cholecystitis.	Peristaltik gut, bei beiden Breien gleich. Tonus gut, bei Brei 2 Nachlaß im Quermagen.	Entleerungszeit nicht beobachtet.
Magen 15.	Blasencarcinom mit Bauchfellmetastasen, magengesunder Mann.	Peristaltik gut, bei Brei 2 etwas herabgesetzt, Tonus gut, bei Brei 2 herabgesetzt.	Entleerungszeit nicht beobachtet.
Magen 16.	Ulcus ad Pylorum, steht unter Atropin.	Peristaltik gut, bei Brei 2 bald nachlassend, Tonus gut, bei Brei 2 anfangs gut, bald nachlassend.	Entleerungszeit normal, kein Unterschied.

Bei den zu dieser Gruppe gehörenden Magen handelt es sich fast durchweg um magengesunde Personen und zwar in erster Linie um Frauen. Im Fall 9 handelt es sich um einen gesunden jungen Kollegen, bei dem der bei Brei 2 beobachtete Tonusnachlaß außerordentlich gering war und der in dieser Beziehung einen Übergang zu Gruppe 1 bildet (vgl. Abb. 1). Im Fall 10—14 ist der Tonusnachlaß deutlicher, am deutlichsten im Fall 10, 11, 12, drei Frauen, die sämtlich eine gewisse neuropathisch-asthenische Konstitution im Sinne *Stillers* zeigten; bei den beiden Männermagen 13 und 14 waren die Unterschiede geringer. In diesen sämtlichen Fällen fand sich keine Änderung der Peristaltik, mit Ausnahme von Fall 14, wo eine deutliche Vertiefung und Beschleunigung auf den zäheren Brei zu beobachten war. Die Entleerungszeit war im allgemeinen bei Brei 2 leicht verzögert und zwar am stärksten in Fall 10, wo auch der Unterschied im Tonus recht beträchtlich war. Beim Magen 13 fanden wir keinen Unterschied in der Entleerungszeit, hier waren die Unterschiede im Tonus sehr gering. Nicht so einheitlich waren unsere Befunde im Falle 15 und 16. Im ersten der beiden handelte es sich um ein Carcinom der Blase, das durch Bauchfellmetastasen zu Verziehungen der kleinen Kurvatur geführt hatte und radiologisch einen ulcerierenden Prozeß vortäuschte. Hier war bei Brei 2 die Peristaltik deutlich herabgesetzt. Im Falle 16 handelte es sich um ein Ulcus an der kleinen Kurvatur bei einem jungen Mädchen, das zur Zeit unserer Beobachtung schon mehrere Wochen auf unserer Abteilung in Behand-

lung gestanden hatte und klinisch als geheilt zu betrachten war. Beim dünnen Brei stellte sich der recht gute und kräftige Tonus erst nach einigen Minuten ein, um dann die weitere Beobachtungszeit über anzuhalten. Beim zähen Brei war das Verhalten direkt umgekehrt. Zunächst guter Tonus und gute Peristaltik, dann allmähliches Nachlassen des Tonus und Verflachung der Peristaltik.

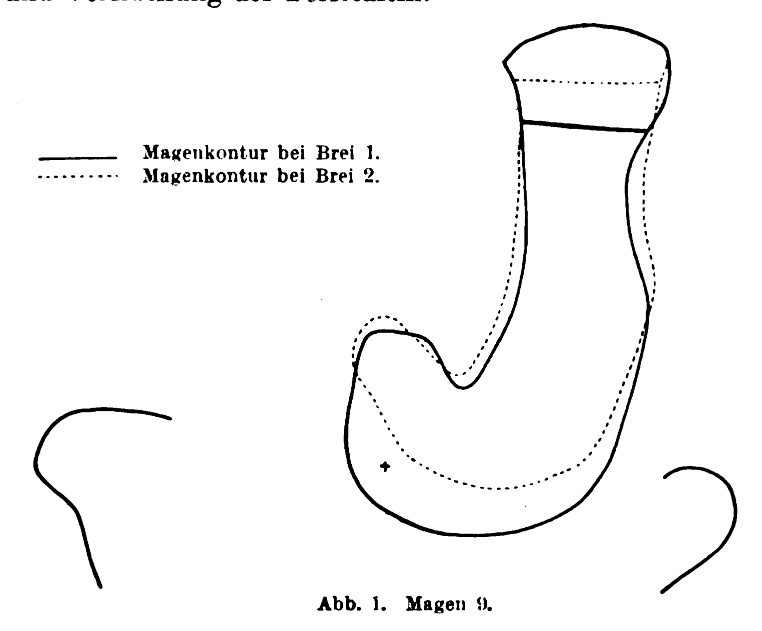


Abb. 1. Magen 9.

Vor dem Röntgenschirm äußerte sich die Tonusveränderung bei dieser ganzen Gruppe in unzweideutigen Veränderungen der Magensilhouette. Am deutlichsten tritt sie in Erscheinung im Quermagen, der sich beim Nachlassen des Tonus in der Fläche häufig um das Doppelte verbreitert; aus einem sich pyloruswärts verjüngenden schmalen Canalis egestorius im Sinne *Forssells* wird beim dicken Brei ein breiter pyloruswärts halbkugelig endigender Magenteil. Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht eine Verschmälerung und Langziehung des Corpus (vgl. Abb. 2). Häufig ließ sich auch ein Tiefersinken der großen Kurvatur und des caudalen Teiles des Magens beobachten, so daß in ganz extremen Fällen aus einer angedeuteten Angelhakenform eine Magenform resultiert, wie sie ungefähr *Groedel*[5]) für die atonische Ektasie beschrieb; dabei war klinisch sonst keinerlei Anzeichen für eine solche vorhanden. Bei dieser Gelegenheit möchten wir bemerken, daß uns der Stand der großen Kurvatur und des caudalen Poles *allein* ohne sonstige Formveränderungen nie maßgebend für Annahme einer Tonusveränderung war, da wir es nicht in der Hand hatten, eine Beeinflussung der Magenform und Lage nach dieser Richtung durch eine veränderte Darmfüllung zu vermeiden.

Kurz zusammengefaßt läßt sich über die Magen der Gruppe 2 sagen: Bei *vermehrter Inanspruchnahme* tritt ein *Nachlassen* des *Tonus* ein, ohne daß es zu einer nennenswerten Änderung der Peristaltik kommt. Dem entspricht auch eine gewisse Verzögerung der Entleerungszeit beim zäheren Brei und zwar scheint die Verzögerung im allgemeinen dem Grad des Tonusnachlasses parallel zu gehen. Diese Form des Bewegungsablaufes tritt im allgemeinen bei Magengesunden, besonders bei *Frauen* auf; die stärksten Veränderungen konnten wir beobachten bei Frauen *vom asthenischen Typ Stillers*[2]) ohne sonstige Veränderungen am Magen.

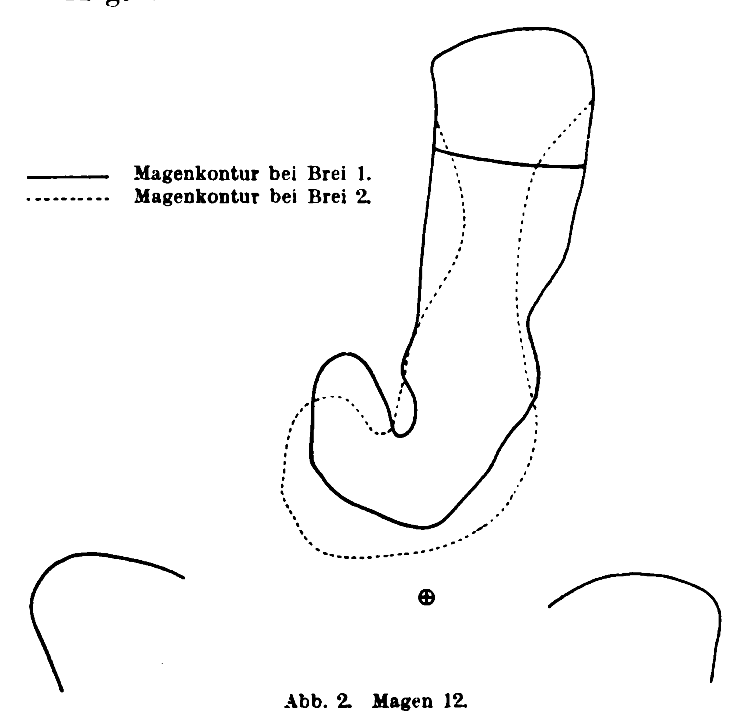


Abb. 2. Magen 12.

Zur *letzten* Gruppe, der Gruppe *drei*, haben wir diejenigen Magen zusammengefaßt, die bei der Belastung mit dem zäheren Brei eine deutliche *Tonuszunahme* im Vergleich mit dem dünneren Brei zeigten.

Betrachten wir diese Fälle, so finden wir im Magen 17—25 eine deutliche Vermehrung des Tonus, die sich wie schon aus der Tabelle ersichtlich ist, in der Hauptsache auf den Quermagen bezieht, ohne daß wir dabei einen Unterschied in der Peristaltik feststellen konnten. Die Entleerungszeiten zeigen bei diesen keine nennenswerten Unterschiede. Meist verhalten sie sich gleich, oder sie sind bei Brei 2 leicht verzögert oder beschleunigt. Der Rest der in dieser Tabelle angeführten Magen zeigt nun außer der Tonuszunahme noch eine weitere Veränderung der Arbeitsweise. Charakteristisch ist auch diesen eine sich



Tabelle III.

	Diagnosse	Tonus	Peristaltik	Entleerungszeit	Sekretionsverhältnisse *)
Magen 17	Magengesunder Kollege	Tonusunterschiede gering, bei Brei 2 vermehrter Tonus im canalis egestorius	Peristaltik gut, kein Unterschied	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nicht untersucht
Magen 18	Ulcus duodeni od. Cholecystitis	Tonus gut, bei Brei 2 starke Vermehrung im Quermagen	Peristaltik gut, kein Unterschied	Entleerungszeit in beiden Fällen gleich	Nach Probefrühstck.: Supersekret. Freie HCl 21, Ges. Acid. 45. Nach Reizmahlzeit: Supersekret. Freie HCl 60, Ges. Acid. 110
Magen 19	Ulcus duodeni od. Cholecystitis	Bei Brei 2 starke Zunahme im canalis egestorius	Peristaltik gut, kein Unterschied	Entleerungszeit in beiden Fällen gleich	Nach Probefrühstck.: keine Supersekret. Freie HCl 30, Ges. Acid. 58
Magen 20	Ulcus duodeni od. Cholecystitis	Bei Brei 2 Zunahme des Tonus im canalis egostorius	Peristaltik gut, kein Unterschied	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck.: Normale Sekretion. HCl Defizit 10, Ges. Acid. 8
Magen 21	Ulcus duodeni	Bei Brei 2 Tonuszunahme im ganzen Quermagen	Peristaltik vermehrt, kein Unterschied	Entleerungszeit beschleunigt bes. bei Brei 2	Nach Probefrühstck.: Supersekret. Freie HCl 4, Ges. Acid. 11.
Magen 22	Ulcus duodeni od. Cholecystitis	Tonusunterschiede gering. Bei Brei Zunahme i. canalis egestorius	Peristaltik gut, kein Unterschied	Entleerungszeit normal, i. beiden Fällen gleich	Nach Probefrühstck.: normale Sekretion. Freie HCl 28. Ges. Acid. 38
Magen 23	Ulcus curv. min. Nische!	Bei Brei 2 vermehrter Tonus im Quermagen	Peristaltik mäßig, bei 2 erst gesteigert, dann gleich	Entleerungszeit verzögert bes. bei 2	Nach Probefrühstck.: Leichte Supersekretion. Freie HCl 15, Ges. Acid. 38
Magen 24	Ulcus curv. min. Nische!	Tonuszunahme bei Brei 2 bes. im Quermagen	Peristaltik mäßig, kein Unterschied	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck.: Leichte Supersekretion. Freie HCl 33, Ges. Acid. 59
Magen 25	Ulcus curv. min.	Tonusunterschied gering	Peristaltik sehr gut kein Unterschied	Entleerungszeit normal, bei 2 leicht beschleunigt	Nach Probefrühstck.: keine nennenswerte Supersekretion. Freie HCl 36, Ges. Acid. 56
Magen 26	Unsicheres Ulcus duodeni	Tonus bei Brei 2 im ganzen vermehrt	Peristaltik bei Brei 1 sehr kräftig, bei Brei 2 gering	Entleerungszeit nicht beobachtet	
Magen 27	Ulcus curv. min.	Tonusunterschiede gering	Peristaltik bei Brei 1 gering, bei Brei 2 gesteigert	Entleerungszeit bei 1 leicht verzögert bei 2 normal	Nach Probefrühstck.: Normale Sekretion. Freie HCl 6, Ges. Acid. 20

*) Zur Ergänzung geben wir in dieser Tabelle die durch Sonderuntersuchung gewonnenen Sekretionsverhältnisse wieder. In einzelnen Fällen haben wir die sekretorische Reizbarkeit durch eine besonders zusammengesetzte Reizmahlzeit geprüft, deren Ergebnis wir wiedergeben. über die Versuche, die nach dieser Richtung im Gange sind, werden wir berichten.

Tabelle III (Fortsetzung).

	Diagnose	Tonus	Peristaltik	Entleerungszeit	Sekretionsverhältnisse *)
Magen 28	Ulcus duodeni	Bei Brei 2 vermehrter Tonus bes. im Quermagen	Peristaltik bei Brei 1 gut, bei Brei 2 vermehrt	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck. Leichte Supersekretion. HCl Defizit 20, Ges. Acid. 8. Nach Reizmahlzeit: Starke Supersekretion. Freie HCl 22 Ges. Acid. 76
Magen 29	Ulcus duodeni	Bei Brei 2 vermehrter Tonus im Quermagen	Peristaltik bei Brei 1 gering, bei Brei 2 besser	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck.: Leichte Supersekretion. Freie HCl 7, Ges. Acid. 29
Magen 30	Ulcus callos. curv. min.	Bei Brei 2 stark vermehrter Tonus im Quermagen	Peristaltik bei Brei 1 gering, bei Brei 2 gut	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck.: Normale Sekretion. Freie HCl 5, Ges. Acid. 31
Magen 31	Ulcus duodeni	Bei Brei 1 starke Supersekretion mit Atonie. Brei 2 guter Tonus ohne Supersekretion	Paristaltik bei Brei 1 schlecht, bei Brei 2 gut	Entleerungszeit stark verzögert bei 2 rascher	Nach Probefrühstck.: Beträchtliche Supersekretion. Freie HCl 7, Ges. Acid. 35
Magen 32	Ulcus duodeni	Bei Brei 1 Atonie mit Supersekret. Bei Brei 2 vermehrter Tonus ohne Supersekretion	Peristaltik bei Brei 1 schlecht, bei Brei 2 gut	Entleerungszeit nicht beobachtet	Nach Probefrühstck.: keine Supersekretion. Freie HCl 13, Ges. Acid. 41
Magen 33	Ulcus duodeni	Bei Brei 1 Atonie mit Supersekretion, bei Brei 2 vermehrter Tonus ohne Supersekretion	Peristaltik bei Brei 1 schlecht, bei Brei 2 gesteigert	Entleerungszeit bei Brei 1 verzögert, bei Brei 2 besser	Im nüchternen Magen reichlich saurer Saft. Nach Probefrühstück reichliche Supersekretion. Freie HCl 17, Ges. Acid. 88.

vor allem auf den Quermagen und auf den Canalis egestorius sich erstreckende Tonuszunahme; jedoch finden sich außerdem noch deutliche Veränderungen im *Ablauf* und in der *Stärke* der *Peristaltik*. Mit Ausnahme von Magen 26, bei dem die beim dünnen Brei sehr kräftige Peristaltik beim zähen Brei auffallend gering und eine Entleerung nach dem Duodenum nicht zu beobachten war, ist bei allen diesen Magen die Peristaltik meist auffallend im Sinne einer Steigerung verändert. Infolgedessen ist hier die Entleerungszeit beim zäheren Brei meist um einiges kürzer als bei dünneren. Die Unterschiede nach dieser Richtung sind hier deutlicher als bei dem Magen der ersten und zweiten Gruppe.

*) Zur Ergänzung geben wir in dieser Tabelle die durch Sondenuntersuchung gewonnenen Sekretionsverhältnisse wieder. In einzelnen Fällen haben wir die sekretorische Reizbarkeit durch eine besonders zusammengesetzte Reizmalzeit geprüft, deren Ergebnis wir wiedergeben, über die Versuche, die nach dieser Richtung im Gange sind, werden wir berichten.



Was die Tonusveränderung bei dieser letzten Gruppe anlangt, so betrifft sie in sämtlichen Fällen den Quermagen und den Canalis egestorius. Am Corpus sind die Unterschiede geringer und meist sekundärer Natur, wie uns scheinen will, hervorgerufen durch das Hochdrängen des Breies aus den obengenannten Magenteilen. Dadurch resultiert in den meisten Fällen eine Verbreiterung des Corpus (vgl. Abb. 3). Bei einigen Fällen konnten wir allerdings eine gegenteilige Beobachtung machen. Statt der Verbreiterung zeigte sich nicht sofort, sondern im

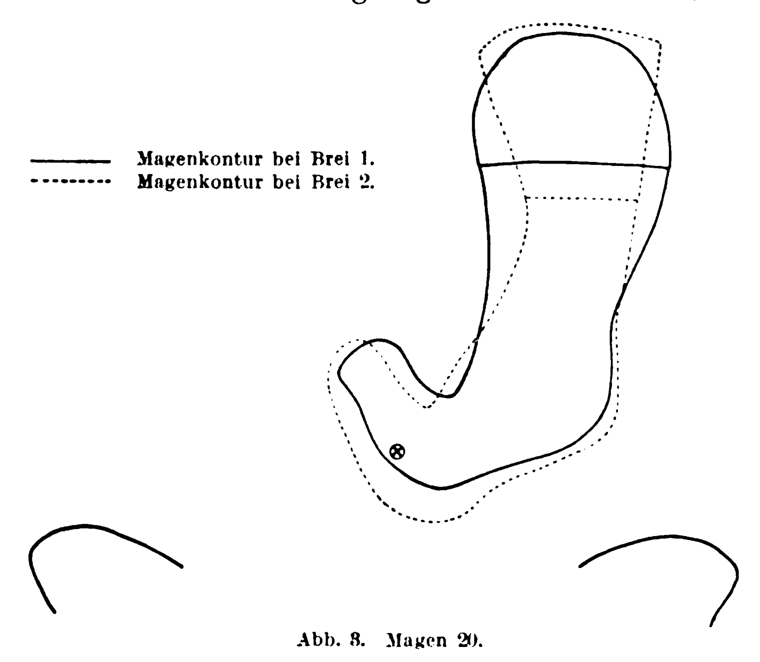


Abb. 3. Magen 20.

Verlauf von einigen Minuten eine zunehmende Verschmälerung der mittleren Corpuspartien, und zu gleicher Zeit, nicht immer, eine leichte Verbreiterung in der Höhe der Umbiegungsstelle der kleinen Kurvatur. (vgl. Abb. 4). (Magen 25—29.) Zunächst schien uns dieser Befund einwandsfrei auf eine gewisse Erschlaffung dieser Magenteile auf die vermehrte Inanspruchnahme hinzuweisen. Nun sind aber auch hier im Quermagen die Zeichen einer Tonuszunahme derartig eindeutig, daß wir zum mindesten dort eine Vermehrung des Tonus als sicher annehmen müssen. Ob es sich am Corpus um lokale Erschlaffungszustände längsgerichteter Muskelzüge oder um tonische Kontraktionen der Ring- und Quermuskulatur handelt, oder um eine Kombination von beidem, wollen wir ohne weiteres nicht entscheiden; zu erklären und zu begründen sind aus dem Gesehenen beide Anschauungen. Wir neigen dazu, das Bild für einen vermehrten Kontraktionszustand einer Segmentschlinge *Forssells* zu halten, der zu der Andeutung desjenigen Zustandes führt, den *Fleiner*[9]) als Magensperre beschrieben hat.



Werfen wir auf der Tabelle 3 einen Blick auf die Diagnosen, so fällt zunächst auf, daß es sich mit Ausnahme des Falles 17 fast durchweg um pathologische Magen handelt. Bei weitem die größte Zahl sind Ulcera. Bei einer Anzahl von Fällen war die Diagnose unsicher. Wir schwankten zwischen der Diagnose eines Ulcus duodeni und einer Cholecystitis. Doch läßt sich in allen Fällen dieser Gruppe, auch bei Fall 17 sagen, daß sie alle irgendein Stigma einer erhöhten Erregbarkeit ihres vegetativen Nervensystems zeigten, die sich vielfach auch radiologisch am Magen-Darmkanal in irgendeiner Form dokumentierte. Am deutlichsten sind die Unterschiede im Bewegungsablauf bei den Magen 27—31, wo wir es mit Sicherheit um geschwürige Prozesse am Magen, bzw. am Duodenum zu tun hatten.

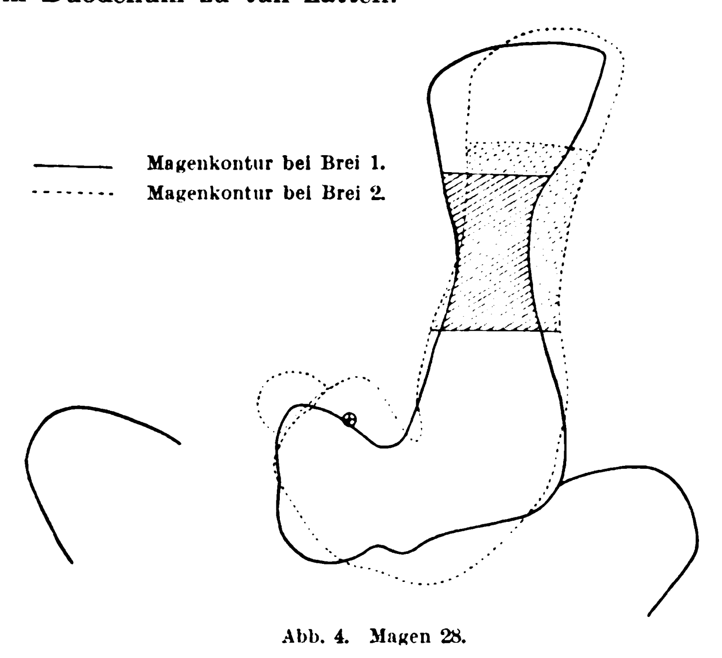


Abb. 4. Magen 28.

Einer besonderen Besprechung bedürfen noch die Magen 30—32, doch möchten wir vorher noch einige Worte über die Sekretion bei unseren vergleichenden Untersuchungen ganz im allgemeinen sagen, soweit sich aus der radiologischen Untersuchung durch die Intermediärschicht überhaupt Schlüsse ziehen lassen. Im allgemeinen waren die Unterschiede in der Sekretion zwischen den beiden Breien nur gering, mit Ausnahme von Magen 15, wo wir beim dicken Brei im Gegensatz zum dünnen eine starke Supersekretion feststellen konnten. Sonst schien uns eher die Saftschicht beim dünnen Brei etwas höher zu sein als beim dicken, unbeachtet der sonstigen Veränderungen.

Bei Magen 30—32 fanden wir beim dünnen Brei einen großen schlaffen, etwas ektatischen Magen, mit sehr hoher Intermediärschicht,



schlechter Austreibung und verzögerter Entleerung in das Duodenum, kurz das Bild, wie wir es bei gewissen Fällen von Pylorusstenose oder beim maximalsekretorischen Ulcus duodeni zu sehen gewohnt sind. Auch durch kräftige Massage der Magengegend änderte sich das Bild nicht. Ganz anders war der Befund beim zäheren Brei. In erster Linie fehlte die beim dünnen Brei beobachtete Supersekretion. Eine Intermediärschicht war hier nicht zu beobachten. Der schlaffe Magen hatte sich in einen leidlich, im Fall 33 sogar in einen gut tonsierten Magen verwandelt (vgl. Abb. 5).; die Vergrößerung war zwar bei den

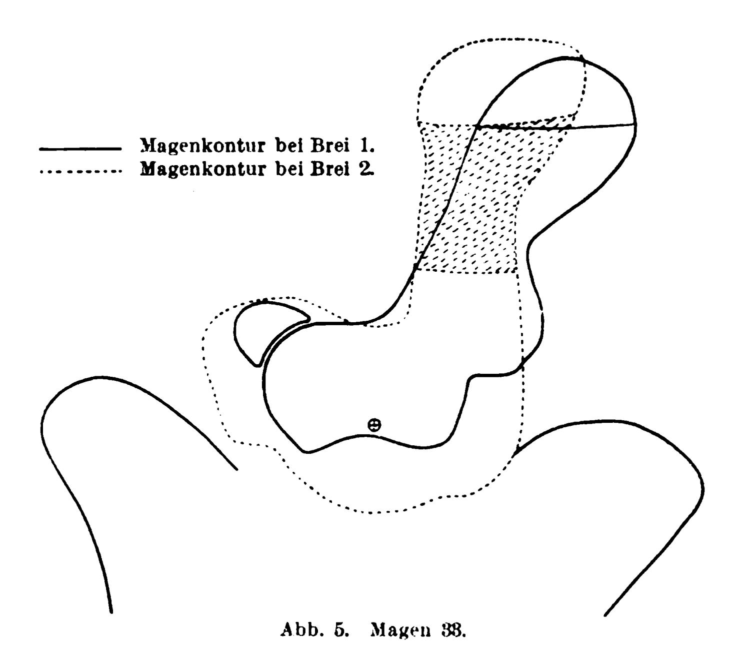


Abb. 5. Magen 33.

beiden erst genannten Magen noch deutlich, jedoch keinesfalls so, daß wir an einen stenosierenden Prozeß am Pylorus denken konnten. An Stelle der geringen Peristaltik war eine gute, kräftige, ja sogar eine gesteigerte Peristaltik getreten. Die Entleerung in das Duodenum war besser, wenn auch immer noch etwas verzögert. Im Fall 33, bei dem die oben genannten Unterschiede am extremsten in Erscheinung traten, hatten wir statt des Bildes eines maximal-sekretorischen Ulcus duodeni das Bild eines hyperperistaltischen Ulcus duodeni, zu dessen klassischer Ausbildung nur noch die beschleunigte Austreibungszeit fehlte. Dieses Umspringen in *einander klinisch diametral gegenüberstehende* Formtypen ist sehr bemerkenswert, macht aber einer Deutung außerordentliche Schwierigkeiten, wenn man die heute bekannten nervösen Einflüsse auf die Magenform zugrunde legt. Danach würde bei demselben Magen im einen Fall nach dem dünnen Brei die Muskulatur, bzw. der ganze Magen, unter dem vermehrten Einfluß des Sympathicus stehen



(schlaffer Tonus, Pylorusschluß), ob durch vermehrte Sympathicuswirkung bei bestehender Vaguswirkung oder infolge Nachlaß der Vaguswirkung, bliebe natürlich erst recht dahingestellt. Im 2. Fall würde die Vaguswirkung bei erhaltener Sympathicuswirkung im Vordergrund stehen. Die Bilder erinnern in vieler Beziehung an die Befunde, die *Klee*[10] bei seinen Untersuchungen an Katzen nach Durchschneidung bzw. Reizung der eben genannten Nerven fand, so daß ein Vergleich damit geradezu herausgefordert wird. Trotzdem erscheint es sehr fraglich, ob wir so primitive und wenig verständliche Erklärungen für das hier Beobachtete akzeptieren können. Bei der Betrachtung dieser Befunde wird uns viel eher der Schluß nahegelegt, die Supersekretion mit Tonusnachlaß einerseits, die vermehrte Peristaltik und den vermehrten Tonus andererseits für zwei teleologisch gleichwertige Magenfunktionsäußerungen zu halten, die vikariierend füreinander eintreten, wenn unter pathologischen Verhältnissen die koordinierte Nebeneinanderarbeit gestört ist. Wir müssen annehmen, daß beim Ulcus duodeni das eine Moment dem anderen gleichzusetzen ist, beides als *Symptome* einer im einzelnen in ihrer Symptomatik noch weiter zu erforschenden nervösen Störung.

Wie wir eingangs erwähnt haben, haben wir auch den Modus der Füllung und Entfaltung beobachtet, um schon aus der Art dieses Vorgangs einen Hinweis auf den Zustand des Tonus zu erhalten. In weitaus der Mehrzahl der Fälle fanden wir den von *Grödel* als Normaltyp beschriebenen Mechanismus: Kurzes Verweilen der ersten Bissen auf dem Boden der Magenblase und trichterförmige Ausbuchtung derselben, dann langsames Tiefersinken des Breies nach dem kaudalen Pol. So wichtig an sich nun bei der Röntgenuntersuchung die Beobachtung dieser Vorgänge ist, so mußte sie uns bei unseren Untersuchungen, bei denen es in der Hauptsache auf eine vergleichende Untersuchung ankam, im Stiche lassen oder doch an Wert verlieren. Wenn wir in der Mehrzahl der Fälle dabei beim dickeren Brei ein längeres Verweilen des Breies auf dem Boden der Magenblase beobachten konnten, so war dies wohl in der Mehrzahl der Fälle eine Folge der zäheren Konsistenz und des langsameren Schluckens der einzelnen Bissen. Andererseits aber fanden wir Fälle, bei denen die Zeitdauer des Verweilens bei den beiden Breien einen so auffallenden Unterschied zeigte, daß aus derselben vergleichsweise wohl ein Schluß auf einen vermehrten oder verminderten Tonus gezogen werden konnte. Wir haben diese Erscheinung, soweit sie uns verwertbar erschien, für unser Urteil verwendet. Bei der 3. Gruppe von Magen fanden wir nicht selten entsprechend dem vermehrten Tonus im Quermagen auch die Entfaltung des letzteren etwas verlangsamt.

Fassen wir das *Ergebnis* unserer Untersuchungen kurz *zusammen*, so können wir folgendes sagen: Breie von gleicher chemischer Zusammen-



setzung, jedoch von verschiedener Viscosität, können an einem und demselben Magen ganz verschiedene Bewegungsaktionen auslösen. Die Entleerungszeiten sind entweder dieselben, können sich aber auch im Sinne einer Beschleunigung oder Verzögerung bei der vermehrten Inanspruchnahme ändern. Doch sind die Unterschiede der Entleerungszeiten mit wenigen Ausnahmen nur gering. Diese Arbeitsleistung kommt jedoch auf *ganz verschiedene* Weise als Effekt der drei Komponenten der Bewegung — der Peristaltik, des Tonus, und des Pylorusspiels — zustande. Unter ganz *verschiedener Beteiligung* der einzelnen Komponenten ist der *Endeffekt gleich*. Bei ungefähr *derselben Entleerungszeit* kommen außerordentlich *variierende Bilder* des Bewegungsmechanismus zustande. Bei *gesunden* Magen finden wir im allgemeinen *keine* wesentlichen Änderungen des Bewegungsmechanismus, höchstens einen *leichten Nachlaß des Tonus*, der am meisten ausgeprägt ist bei *asthenischen Frauen*.

Tonuszunahme auf die *stärkere* Belastung finden wir vor allem beim *Ulcus*, gleichgültig, wo es sich lokalisiert. Am ausgeprägtesten ist dies bei dem Ulcus *duodeni*, außerdem noch bei magengesunden Menschen, die in irgendeiner Weise Stigmata einer Dyskoordination ihres vegetativen Nervensystems zeigen. Diese Tatsache kann als differentialdiagnostisches Hilfsmittel gegenüber anderen Abdominalerkrankungen wohl in Betracht kommen. Aus der Tatsache, daß beim Ulcus dünnflüssige Speisen weniger auf die Magenmuskulatur als auf die Saftsekretion einwirken, während dickflüssige Speisen derselben Zusammensetzung sich gerade umgekehrt verhalten, ergeben sich für die Therapie praktisch wichtige Schlüsse, die weiter verfolgt zu werden verdienen.

Die evakuatorische Tätigkeit des Magens im Sinne *Kuttners*[11]) ist ein Effekt aus den drei Komponenten der Magenbewegung, der Peristaltik, dem Tonus und der Tätigkeit des Pylorus. Angenommen, wir finden bei einem und demselben Magen auf eine Änderung der Aufgabe eine Änderung der Entleerungszeit, so sagt uns dies noch lange nichts darüber, welche von diesen drei Komponenten ihre Tätigkeit änderte, ja nicht einmal, ob überhaupt eine Änderung stattfand. Ebenso wird uns ein Gleichbleiben der Entleerungszeit höchstens sagen, daß in dem einen Fall eine vermehrte Arbeit des Magens stattgefunden haben muß; worauf sie beruht, ist damit noch mit keinem Worte gesagt. Ja es steht nicht einmal fest, ob es wirklich eine vermehrte Tätigkeit des muskulären Apparates des Magens war, welche diesen Effekt zeitigte. Rein mechanisch gedacht, hätte auch eine Änderung der Saftsekretion dasselbe bewirken können.

Die Entleerungszeit ist demnach kein Maß für die motorische Tätigkeit des Magens; für die feinere radiologische Untersuchung erweist sie sich als viel zu grob.

Bei irritablen Mägen fanden wir bei verschiedener Belastung einen Übergang vom schlaffen Magen mit hoher Intermediärschicht in einen

stark tonisierten ohne eine solche: beide Formen sind unter solchen Verhältnissen als Zeichen einer *erhöhten Reagibilität* im gleichen Sinne aufzufassen. Daraus ergibt sich, daß wir die *Einzelform* des Magens keineswegs überwerten dürfen. Es gibt also in den gegebenen Grenzen *keine pathognomische Magenform* an sich, sondern die *Veränderlichkeit der Form* auf verschiedene Inanspruchnahme ist das charakteristische und offenbar wesentlichere. Das bedeutet mit anderen Worten, daß eine unter bestimmten Umständen *scheinbar* atonische Magenform kein Beweis ist für eine *tatsächlich* bestehende Atonie. Bei scheinbarer Atonie kann sehr wohl eine tonisch erhöhte Reizbarkeit der ganzen Magenmuskulatur oder einzelner Teile derselben bestehen.

Dies zwingt uns den Begriff des Tonus für unser Gebiet und im praktischen Sinne wesentlich weiter zu fassen, als es bisher geschehen ist und als Tonus nicht nur den jeweiligen Kontraktionszustand der Magenmuskulatur um seinen Inhalt zu definieren. Mehr als das, was wir aus der Silhouette der Magenform allein erschließen können, wird uns die „*Reagibilität*" oder die „*Tonusbereitschaft*" der Muskulatur auf verschiedene Reize sagen. Wir haben sie bisher vernachlässigt und werden sie in Zukunft mit unter den Begriff des Tonus zu rechnen haben. Wir lernen dann nicht nur einen zufällig gegebenen, *momentanen Zustand* der Muskulatur, sondern eine *funktionelle Eigenschaft* derselben kennen.

Wir haben also in unserer Methode die Möglichkeit, die Reizbarkeit der Mägen zu prüfen. In welchen Fällen sie als differentialdiagnostisches Hilfsmittel in Betracht kommt, wird noch genauer zu ermitteln sein.

Wir sind im Begriff, die Methoden dafür noch weiter auszubauen und möglichst vielseitig zu gestalten.

Literatur.

[1]) *Leschcziner* und *Frenkel-Tissot*, Vergleichende klinische Untersuchungen zur Prüfung der motorischen Funktion des Magens. Arch. f. Verdauungskrankh. **25**, Heft 4—5. — [2]) *Stiller*, Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart 1907. — [3]) *Forssell*, Über die Beziehung der Röntgenbilder des menschlichen Magens zu seinem anatomischen Bau. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Ergänzungsb. **30**. 1913. — [4]) *Groedel* und *Schenk*, die Wechselbeziehungen zwischen Füllung, Form und Lage von Magen und Dickdarm. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 48. — [5]) *Groedel*, Die Magenbewegungen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Ergänzungsband **27**. 1912. — [6]) *Moritz*, Studien über die motor. Tätigkeit des Magens. Zeitschr. f. Biol. **42**. 1901. — [7]) *Müller, J.*, Über den Einfluß der Temperatur der Speise auf die Magenfunktion. Zeitschr. f. diät.-physik. Therapie **8**. 1905. — [8]) *v. Tabora*, Über motorische Magenreflexe. Verhandl. d. 28. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911. — [9]) *Fleiner*, Neue Beiträge zur Pathologie des Magens. II. Über spastische Dyspepsie. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 41. — [10]) *Klee*, Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. 2. Mitteilung: Pylorusinsuffizienz und präpylorischer Gastrospasmus. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**, Heft 3 u. 4. — [11]) *Kuttner*, Störungen der Motilität in Kraus, Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, **5**.

Über einen Fall von akuter Mikromyeloblastenleukämie mit aleukischem Blutbefund.

Von

Dr. Fritz Kohn.

(Aus der I. medizinischen Klinik der deutschen Universität in Prag [Vorstand: Prof. Dr. R. *Schmidt*].)

(Eingegangen am 10. November 1922.)

In den letzten Jahren haben Blutkrankheiten mit extremer Leukopenie erhöhtes Interesse erweckt. *Frank*[1]) hat unter Voranstellung des Thrombocyten- und Granulocytenschwundes für das Krankheitsbild der aplastischen Anämie die neue Bezeichnung „Aleukia haemorrhagica acuta" geprägt. *Kaznelson*[2]) hat dann dargelegt, daß der Begriff aplastische Anämie und Aleukie sich nicht deckt, sondern die letztere als Krankheitseinheit aus dem Komplex der Krankheitsbilder der aplastischen Anämie herausgehoben werden muß. *Kaznelson* hat auch schon in seiner Veröffentlichung besonders auf die unter Umständen weitgehende Ähnlichkeit der akuten Aleukie mit der akuten Leukämie hingewiesen. In letzter Zeit hat dann auch *Herzog*[3]) auf die nahen Beziehungen der akuten Leukämie zur akuten Aleukie aufmerksam gemacht.

Im folgenden soll über einen Fall von akuter Myeloblastenleukämie berichtet werden, der einen weiteren Beitrag zu dem Kapitel: Aleukie-akute Leukämie liefert.

Der $14^1/_2$ Jahre alte Kranke Franz N. wurde am 19. VIII. 1922 auf unserer Klinik aufgenommen. Die Anamnese ergab, daß N. am 14. VIII. mit Kopfschmerzen und Schmerzen in den Beinen erkrankte. Seit damals zunehmende Blässe und Abgeschlagenheit. Fieber und Halsschmerzen hatte Pat. nicht bemerkt. Früher keine Krankheiten, auch keine Kinderkrankheiten durchgemacht, nur im Winter 1921/22 14 Tage lang Ausfluß aus dem linken Ohre gehabt, der behandelt wurde.

Status praesens: Kleiner graziler Knabe. Noch keine Scham- und Achselbehaarung. Hochgradige Blässe der Haut und sichtbaren Schleimhäute ohne Beimischung eines gelblichen Farbentones. Keine Hautblutungen, keine ulcerösen Veränderungen im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx, nur in der rechten etwas vergrößerten Gaumentonsille zwei kleine Pfröpfe. Lymphdrüsen: beiderseits submandibular 2—3 bohnengroße, rechts supraclavicular eine erbsengroße Drüse. In axilla, in cubita und in inguine beiderseits bohnen- bis haselnußgroße Drüsen. Die Drüsen sind nicht schmerzhaft bei Palpation. Die Knochen (auch Sternum und Tibia) nicht



druckschmerzhaft. Milz sehr vergrößert, mäßig derb, reicht nach unten bis in Nabelhöhe, nach rechts bis zur Medianlinie. Leber ebenfalls vergrößert, reicht mit scharfem glatten Rand in der Medianlinie bis zur Mitte zwischen Proc. xyphoid. und Nabel. Respirationstrakt o. B. Cor vielleicht etwas nach links vergrößert, an der Spitze und über der Pulmonalis ein kurzes systolisches Geräusch. Nonnensausen. Puls regelmäßig, leicht unterdrückbar, Frequenz 126. Blutdruck: Riva Rocci 80. Sehnenreflexe etwas gesteigert. WaR. negativ. Im Urin kein Eiweiß, kein Zucker, Aldehyd- und Diazoreaktion negativ.

Bemerkenswert ist die Häufung konstitutioneller Anomalien bei unserem Kranken. Es bestand palatinaler Durchbruch der zweiten oberen Schneidezähne, die hinter den 2 ersten Schneidezähnen stehen, eine zweizipfelige Uvula, Andeutung von Synophris, Strabismus convergens, Caput quadratum.

Unser Pat. hatte in den ersten 5 Tagen und nach einer Unterbrechung von 18 Tagen bis zu seinem am 4. X. 1922 erfolgten Tode leichtes Fieber (um 38). Die Kopf- und Beinschmerzen verschwanden nach ein paar Tagen, die rechte Tonsille war am 25. VIII. schon ganz gereinigt. Die Milz schwankte im Verlauf der Krankheit in ihrer Größe. Sie reichte am 27 VIII. nur mehr zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens, um dann wieder ihre frühere Größe zu erreichen. Am 25. IX. war sie über Nacht wieder sehr beträchtlich kleiner geworden, reichte nur mehr zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogees. Am 30. IX. war sie nur mehr gerade noch palpabel. Gegen Ende der Krankheit traten Ödeme der Unterschenkel und des Gesichtes auf. Der Kranke begann 4 Tage vor seinem Tode zu delirieren, ließ Harn unter sich. Er starb am 4. X. im Koma.

Der Blutbefund ist in extenso in nachfolgender Tabelle zu ersehen. Die Gesamtzahl der Weißen betrug bei der ersten Zählung am 24. VIII. 4330 Weiße. Die Differentialzählung der mit May-Grünwald-Giemsa gefärbten Präparate ergab an diesem Tage: 60,3%, das sind 2610 Zellen von der Größe der kleinen bis mittelgroßen Lymphocyten mit stark basophilem, sehr schmalem, oft ganz fehlenden Protoplasmasaum und dichtnetzigem leptochromatischen Kern mit 1—6, zumeist 1—3 Nucleolen. Ein ziemlicher Prozentsatz dieser Zellen zeigte Einkerbungen oder Lappungen des Kernes (Riederformen). Azurkörnung war in keiner dieser Zellen vorhanden. Diese Zellen waren daher als typische Mikromyeloblasten (Naegeli) oder Mikrolymphoidocyten (*Pappenheim*) anzusprechen. Promyelocyten und Metamyelocyten fanden sich 3,7%, das sind 160. Stabkernige 11% (480), segmentkernige Neutrophile 6,3% (270). Lymphocyten (bei nicht überfärbten Präparaten durch ihre Balkenkernstruktur deutlich von den Mikromyeloblasten zu unterscheiden) 16,7% (720), Eosinophile waren sehr spärlich vorhanden, Mastzellen fehlten, Monocyten machten 1,3% (60), Reizungsformen 0,3% (10), Normoblasten (bei den Weißen mitgezählt) 0,3% (10) aus. Ein Histiozyt (Makrophag mit einem schon fast aufgelösten Erythrocyten).

Mit diesem Blutbefund stand demnach die Diagnose fest. Akute Mikromyeloblasten- (Mikrolymphoidocyten-) Leukämie, derzeit im aleukämischen Stadium. Die Weißen (es wurden immer die 9 qmm der *Türk*schen Kammer bei 10facher Verdünnung der Weißen ganz ausgezählt) gingen dann im Verlaufe der Krankheit in die Höhe, um am 11. IX. mit 20 300 Zellen ihren höchsten Stand zu erreichen. Zugleich hatten die Myeloblasten an diesem Tage mit 86,7% ihren Höchstwert erreicht. Von da an fielen die Weißen am 19. IX. auf 3090, am 22. IX. bereits auf 730, um am 27. IX. auf ihren tiefsten Stand von 580 herabzusinken. Am 30. IX. (4 Tage ante exitum) betrugen sie noch immer 820 und erst am Tage vor dem Tode des Pat. hatten sie die Zahl von 1710 wieder erreicht. Mit dem Absinken der Weißen fielen auch die Myeloblasten, nicht nur absolut, sondern auch relativ, nur daß ihre Tiefwerte den der Gesamtweißen etwas nachhinken. Am 22. IX. machten sie bei der Gesamtzahl der Weißen von 730 noch 41,5%, am 25. IX. nur noch 14% und am



Dat.	Rote Million	Sahli korr.	F. J.	Weiße	Myeloblast. abs.	Myeloblast. %	Promyeloc. Myelocyt. u. Metamyeloc. abs.	%	Stabkern. Neutroph. abs.	%	Segmentkernige Neutroph. abs.	%	Lymphocyten abs.	%	Eosinophile %	Mastzellen %	Monocyten abs.	%	Reizungsformen abs.	%	Normoblasten abs.	%	Anmerkung
23. VIII. 1922	1 · 524																						
24. VIII. 1982				4880	2610	60·8	160	3·7	480	11	270	6·8	730	17	sehr spärl. vorh.	ø	60	1·3	10	0·8	10	0·8	1 Histiocyt, geringgrad. Polychromasie.
28. VIII. 1922	1 · 876	36·8	1·8																				
8. IX. 1922				11·000	8690	79	190	1·7	550	5	300	2·7	1820	12	ø	ø	spärl. vorh.						Keine Polychromasie mehr.
11. IX. 1922				20·800	17·600	86·7	340	1·7	410	2	470	2·8	1620	8	ø	ø	ø						Keine Polychromasie mehr.
16. IX. 1922	1 · 088	23·7	1·1																				
19. IX. 1922	0 · 892	21·2	1·3	3090	2470	80	spärl. vorhand.		40	1·6	30	1·3	520	16·7	ø	sehr spärl. vorh.	10	0·3	10	0·8			Retraktion + + +, Sedimentier. + + +, Ser. klar. farblos
22. IX. 1922	0 · 708	15·4	1·1	730	300	41·5	5	0·5	25	3·5	40	6	340	46·5	ø	ø	10	1·5	5	0·5			48 · 000 Thromboc.
25. IX. 1922	0 · 642	15·4	1·2	580	80	14	5	1	30	5	70	12	380	66	ø	ø	10	2					
27. IX. 1922	0 · 742	15·4	1·04	820	100	14	5	0·5	20	2·5	45	5·5	615	75	0·5	ø	10	1·5					Keine vitalfärbbar. Erythroc., Retr. + + +, Sed. + +, Ser. farblos
30. IX. 1922	0 · 436	12·1	1·4	820	20	2·5	5	0·5	90	10·5	130	16	540	65	ø	ø	30	4			10	1	76 · 000 Thrombocyten, Retr. + + +, Ser. gelblich.
1. X. 1922	0 · 470	10·3	1·1	1110	30	3	ø		140	12·7	230	20·7	630	57	ø	ø	50	4·3	20	1·7	10	0·7	Auftreten von größeren Myelobl., vereinzelte Riesenformen von Neutrophil. u. Thrombocyten, einzelne Lymphoc. u. Neutrophile mit kleinen Vakuolen im Plasma; ganz vereinzelte vitalfärbb. Erythrocyten.
3. X. 1922	0 · 414	9·4	1·1	1710	50	3	5	0·3	270	15·7	580	33·7	650	40	ø	ø	70	4	20	1	40	2·8	dtto, leichte Polychromasie.



30. IX. bei der Gesamtzahl der Weißen von 820 nur mehr 2,5% aus, das sind 20 Zellen pro cbmm. Wäre also der Pat. an diesem Tage erst zur Beobachtung gekommen, so wäre wohl die Diagnose: Akute Leukämie kaum zu stellen gewesen. Vom 30. IX. an zeigten sich neben den Mikromyeloblasten auch größere Formen, von diesen vereinzelte auch mit Azurkörnung. Die Peroxydasereaktion mit *Adlers* Benzidin, das eine Nachfärbung gestattet, ergab für die Myeloblasten einen negativen Ausfall (wie ja zumeist bei Mikromyeloblastenleukämien), während die Neutrophilen und Monocyten grüne Granula zeigten.

Die Roten sanken gradatim bis auf 414 000 am Tage vor dem Tode des Pat. Nach der Forderung von *Naegeli* wurden immer $200^1/_{400}$ qmm ausgezählt, außerdem nur auf 1 : 100 verdünnt. Die Sahlibestimmung erfolgte zur größeren Genauigkeit immer mit 60—80 cbmm Blut. Der Färbeindex war immer über 1. Die Roten waren leicht anisocytotisch, Poikilocytose war nur in sehr geringem Grade vorhanden. Geringgradige Polychromasie zeigte sich nur zu Anfang unserer Beobachtung und ganz am Ende. Auch vitalfärbbare Erythrocyten fehlten (am 27. IX.), tauchten, wie auch die Normoblasten, erst am 30. IX. wieder auf. Basophil punktierte Erythrocyten waren nie vorhanden.

Von allen Zellformen im Blute erwiesen sich die Thrombocyten als am wenigsten alteriert. Während am 30. IX. die Roten 436 000, die Weißen 820, beide also etwa $^1/_{10}$ des Normalen betrugen, waren bei genauer Zählung nach der Methode von *Fonio* an diesem Tage 76 000 Thrombocyten vorhanden, also noch ein Drittel bis ein Viertel des Normalwertes. Dementsprechend fiel auch die Retraktion im U-Röhrchen, wiederholt angestellt, immer normal aus, der Stauungsversuch war immer negativ, eine manifeste hämorrhagische Diathese fehlte usque ad finem vollständig.

Das Serum war im U-Röhrchen anfangs immer farblos, daher ein vermehrter Bilirubingehalt auszuschließen. Erst als es am 30. IX. gelblich wurde, nahmen wir am 1. X. eine quantitative Bilirubinbestimmung nach *Hymans van den Bergh* vor, die Bilirubin im Werte von 1 : 200 000 (also eine geringe Vermehrung) ergab.

In Kürze seien noch folgende Befunde notiert: In der Blutkultur konnte (von Dr. *H. Adler*) nichts gezüchtet werden. Die Resistenzbestimmung der gewaschenen roten Blutkörperchen gegen hypotonische Kochsalzlösung ergab: Min. Res. 0,50, Max. Res. 0,32. Die Gerinnungszeit, mit der *Bürker*schen Kammer bestimmt, war normal: $5^1/_2{}'$ Anfang, $6^1/_2{}'$ Ende der Gerinnung. Viscosimetrisch wurden am 30. IX. mit dem *Heß*schen Apparat gefunden: für η 1,8, η' 1,5. Die Refraktometrie des Serums am 30. IX. ergab 4,7, das sind 5,47% Eiweiß.

Die Sektion wurde 3 Stunden nach dem Tode im hiesigen pathologisch-anatomischen Institut (Vorstand: Prof. A. Ghon) von Ass. Dr. *Terplan* vorgenommen. Der Sektionsbefund ergab: Hochgradige allgemeine Anämie, besonders des Gehirnes, der Lungen, der Nieren und des Intestinaltraktes. Rotes Mark in den langen Röhrenknochen. Spärliche Ecchymosen im Endo- und Epikard und in den Lungenpleuren. Milztumor mit fleckförmigen Blutungen und Hämosiderose der Milz (Gewicht: 335 g). Hämosiderose und Atrophie der Leber. Geringe Hyperplasie der Lymphknoten am Hals und in den Achselhöhlen. Fettige Degeneration des Herzmuskels (Tigerherz). Fettige Degeneration der Nieren. Ödem des epikardialen Fettpolsters. Hydroperikard. Hochgradige Atrophie der Skelettmuskulatur. Atrophie der Hoden.

Histologischer Befund nach Formolfixierung bei Hämalaun-Eosinfärbung.

Leber: ziemlich hochgradige degenerative Verfettung, die in der Peripherie der Acini und zentral am stärksten ausgeprägt ist, in der intermediären Zone schwächer, aber noch kenntlich ist. Im portobiliären Gewebe stellenweise Infiltrate, unter deren Zellen neben spärlichen Formen vom Typus der Lymphocyten sich noch solche finden, deren Form und Kernstruktur die Zugehörigkeit zum myeloischen



Gewebe nicht ausschließt; daneben anscheinend vermehrte Bindegewebszellen. Die Eisenfärbung ergibt positiven Ausfall der Berlinerblaureaktion: reichliches feinkörniges Pigment in den Leberzellen aller Acini, besonders in den peripheren.

Niere: Anämie und Verfettung der Epithelien fast aller gewundener und gerader Harnkanälchen. Die Glumeruli frei von Veränderungen. Sehr spärlich kleine Infiltrate in der Umgebung einiger Vasa arciformia.

Herz: Vorwiegend diffuse fettige Degeneration der Muskelfasern, nur stellenweise mehr fleckförmig in wechselnder Intensität.

Lymphknoten: verwischte Struktur, Randfollikel nicht erkennbar. Das lymphoide Gewebe überhaupt augenscheinlich verringert. Unter den vorherrschenden Zellformen meist solche, die größer sind als Lymphocyten, darunter eosinophil tingierte myeloische Elemente.

Milz: Follikel spärlich und klein. In der roten Pulpa verschieden große Blutmengen; die Pulpastränge mäßig zellenreich; unter diesen Zellen ziemlich viele Eosinophile, Erythroblasten und andere einkernige Zellen. In den Sinus vereinzelt Makrophagen und reichlich verschieden große Häufchen von körnigem braungelben Blutpigment.

Knochenmark: sehr zellenreich; neben Erythrocyten sehr reichlich Erythroblasten, viele Megakaryocyten, reichlich Myelocyten und Promyelocyten, vielfach in größeren Gruppen und daneben kleinere ungranulierte Zellen.

Kulturell: Aerob: Züchtung aus Milz: steril. Züchtung aus Knochenmark: spärliche Kolonien eines grammnegativen Stäbchens, das keiner der bekannten Gruppen der pathogenen Mikroorganismen angehört. Anaerob: Züchtung aus Knochenmark: spärliche Kolonien der Gattung Streptokokkus. —

In mit May-Grünwald-Giemsa gefärbten Abstrichen aus dem Knochenmark des Femur fand ich: außer mäßig zahlreichen Roten reichlichste Myeloblasten, manchmal auch in ganzen Nestern, kleine und große Formen, meist mit deutlichen Nucleolen, zum Teil mit kleinen Vakuolen im Protoplasma, ein Teil auch mit Azurkörnung. Nur wenige von den Myeloblasten zeigen Riederlappung. Reichlichste Promyelocyten, Myelozyten und auch Metamyelocyten. Nur spärliche Neutrophile und Eosinophile; mäßig zahlreiche Reizungsformen und Lymphocyten; mäßig reichlich Makrophagen; sehr viele Megakaryocyten, sehr reichlich Normoblasten (oft in Nestern), viele von diesen polychromatophil. Das Rippenmark bot einen ähnlichen Befund.

In Abstrichen aus der Milz fanden sich: neben zahlreichen Roten reichlichst Lymphocyten und Zellen, die anscheinend der Pulpa angehören, und Reticulumzellen von endothelartiger Kernstruktur, gewöhnlich mit einem deutlichen Nucleolus. Daneben reichlich Myeloblasten, vorwiegend kleine Formen mit stark basophilem Protoplasma; wenig zahlreich Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten und Reizungsformen, sehr spärlich Eosinophile und Neutrophile; ziemlich reichlich Makrophagen, zumeist mit angedauten Roten und grünen Pigmentschollen, selten mit aufgenommenen Thrombocyten oder Kernresten von Weißen; vereinzelte Normoblasten und ganz vereinzelte Megakaryocyten.

Resümierend können wir also sagen, daß sich eine ausgesprochene myeloische Hyperplasie des Knochenmarkes und auch myeloische Wucherungen in der Milz und den Lymphknoten, Infiltrate (myeloischer Natur?) in der Leber und Niere fanden.

Mit der Veröffentlichung unseres Falles vermehren wir die Literatur der akuten Mikromyeloblastenleukämie, die ja schon wiederholt, zuerst von *Isaac* und *Cobliner*[4]), dann von *Lydtin*[5]), *Krjukow*[6]), *Döhrer* und *Pappenheim*[7]) u. a. beschrieben wurde. Unser Fall hat klinisch



mit dem Fall von *Krjukow* das Schwanken in der Größe der Milz gemeinsam, die wohl nicht, wie auch *Krjukow* annimmt, durch Änderung ihres Blutgehaltes, sondern nur durch Autolyse und hyperplastische Wucherung des myelopotenten Gewebes erklärt werden kann. Die Schwankungen in der Größe der Milz zeigten übrigens kein zeitliches Parallelgehen mit den Schwankungen der Zahl der Weißen im Blute. Auffallend ist das Fehlen einer manifesten hämorrhagischen Diathese und der ulcerösen Veränderungen im Bereich der Mund- und Rachenhöhle, die bei akuter Leukämie selten vermißt werden. Vor allem aber ist die exzessive Leukopenie (unser Fall hat mit 580 Zellen den niedrigsten Leukocytenwert aller bisher publizierten Fälle von akuter Leukämie) ein Rarum. Nur *Herz*[8]) beschrieb eine akute Leukämie mit einer so hochgradigen Leukopenie. Er zählte 880 Leukocyten im Kubikmillimeter.

Durch den leukopenischen Blutbefund tritt unser Fall in Beziehung zur Aleukie. *Frank* statuiert als wichtigstes differentialdiagnostisches Merkmal zur Unterscheidung der akuten Leukämie von der Aleukie das Vorhandensein der Myoloblasten im Blutbild, die fast stets vorkommende Vergrößerung der Milz und Leber und die Schwellung der Lymphdrüsen. Was die Myeloblasten betrifft, so sind dieselben in unserem Falle bei den Tiefwerten der Gesamtweißen so stark vermindert, daß sie differentialdiagnostisch kaum in Betracht kommen, namentlich, wenn man noch hinzunimmt, daß auch bei der Aleukie vereinzelte Myeoblasten (vide den Fall von *Kaznelson*) im Blutbild vorkommen können. Auch die Granulocyten sind, besonders wenn man nur den Querschnitt des Krankheitsbildes bei den Leukocytenwerten unter 1000 ins Auge faßt, sehr, auch prozentual, reduziert. Die Roten können, wie auch lange Zeit in unserem Falle, bei der akuten Leukämie ein aregeneratorisches Verhalten zeigen. Die hämorrhagische Diathese ist bei der akuten Leukämie gewöhnlich sehr ausgeprägt. In dieser Hinsicht macht unser Fall eine Ausnahme. Was die Leber- und Milzvergrößerung betrifft, so zeigen akute Leukämien sehr oft keine Leber- und nur sehr geringe Milzvergrößerung. Schwellung der Lymphdrüsen kann auch bei der akuten Leukämie fehlen, andererseits kann sie bei der Aleukie bestehen als Ausdruck eines Status lymphaticus, auf dessen Basis ja nach *Gorke*[9]) möglicherweise die Aleukie entstehen dürfte. Auch der Fall von *Kaznelson* zeigte einen Status lymphaticus und auch *Leder*[10]) wies jüngst auf das Vorhandensein einer latenten Disposition (vielleicht lymphatische Diathese) bei der Aleukie hin. Bei der akuten Leukämie haben auf die konstitutionelle Besonderheit eines Status thymicolymphaticus *v. Neußer*, *Herz* und *Bartel* aufmerksam gemacht, für die akute Myeloblastenleukämie dann im besonderen *Lenk*[11]) und *Barrenscheen*[12]). Auf jeden Fall dürften Aleukie und akute Leukämie



eine konstitutionelle Besonderheit gemeinsam haben, auf deren Boden es erst zum Auftreten dieser Krankheiten kommen kann. Auch unser Fall ist konstitutionell stigmatisiert.

Noch auf eine andere Ähnlichkeit endogener Natur möchten wir aufmerksam machen. Die akute Leukämie betrifft vorwiegend das männliche Geschlecht [zitiert nach *Herz*[13])]. Auch die akute Aleukie scheint hauptsächlich das männliche Geschlecht zu betreffen [vielleicht mit Ausnahme von Fällen exogen-toxischer (Salvarsan-) Genese], im Gegensatz zu der thrombopenischen Purpura, an der vorwiegend Frauen erkranken. Es braucht nicht noch besonders hervorgehoben zu werden, daß Aleukie und akute Leukämie durch die Akuität, Kürze und Progredienz ihres Verlaufes in gleicher Weise ausgezeichnet sind.

Wenden wir uns nun den anatomisch-histologischen Befunden bei der Aleukie und der akuten Leukämie zu, so finden wir auch hier oft ähnliche Bilder. So kann bei der akuten Leukämie das Knochenmark aplastisch sein, wie *Butterfield*[18]), *Herz*[4]) u. a. es beschrieben haben, und andererseits braucht es bei der akuten Aleukie nicht zu einer vollständigen Myelophthise und Atrophie des Knochenmarkes, sondern wie die Fälle von *Kaznelson* und *Herzog* zeigen, vorwiegend nur zu einer Entdifferenzierung und Entwicklungshemmung des leukoblastischen Apparates zu kommen und auch eine extramedulläre myeloide Metaplasie kann in geringem Maße bestehen.

Unser Fall von akuter Leukämie zeigte bei ausgesprochener Hyperplasie des Knochenmarks und der Milz eine extreme Leukopenie, wobei besonders die unreifen Zellen im Blute hochgradig vermindert sind, während sie an ihren Bildungsstätten in stärkster Wucherung anzutreffen waren. Eine vermehrte Leukolyse sowie eine ungleichmäßige Verteilung der Zellen in der Blutbahn können wir ausschließen. Es bleibt zur Erklärung der Leukopenie also nur die Annahme einer Hemmung im Ausschwemmungsmechanismus der Weißen übrig. Auch für die Roten und Blutplättchen, für letztere allerdings in geringstem Maße, müssen wir eine Hemmung in ihrer Abgabe an die Blutbahn annehmen, da überaus reichliche Normoblastennester und reichlichste Megakaryocyten im Knochenmark sich fanden. Die Hämoriderose der Leber und Milz und die Anwesenheit reichlichster Makrophagen mit angedauten Roten und grünen Pigmentschollen in Knochenmark und Milz könnte zwar auch an eine vermehrte Erythrolyse denken lassen. Doch spricht gegen einen wesentlich vermehrten Untergang der Roten der niedrige Bilirubingehalt des Blutes und das andauernde Fehlen der Aldehydreaktion im Harn. Auch ist Hämoriderose durchaus nicht beweisend für eine gesteigerte Erythrolyse, wie *Eppinger*[15]), jüngst auch *Lubarsch*[16]) ausdrücklich betonen. Wir dürfen annehmen, daß erst in den letzten Tagen der Krankheit (mit dem Auftreten des gering



erhöhten Bilirubingehaltes) eine etwas gesteigerte Erythrolyse einsetzte.

In analogerweise wie bei den Aleukämien müssen wir auch annehmen, daß bei der Aleukia haem. ac. die unbekannte Noxe, die zu einer Entwicklungshemmung des myeloischen Gewebes führt, zugleich auch die Ausschwemmung der unreifen Zellen hemmt. Wir sehen in unserem Falle von akuter Leukämie, daß, im Verlaufe der Krankheit immer deutlicher zutage tretend, vorwiegend die reifen Zellen zur Ausschwemmung gebracht werden, während die unreifen Vorstufen retiniert werden. Ein ähnliches Verhalten, nämlich Retention der unreifen Vorstufen bei Ausschwemmung der noch vorhandenen Granulocyten sehen wir auch bei der Aleukie. Der Unterschied zwischen Aleukie und ak. myeloischer Aleukämie besteht nur darin, daß bei der Aleukie eine Hemmung der Zellreifung statthat, während es bei der ak. Leukämie zu einer Wucherung der unreifen Zellen kommt, der Ausschwemmungsmechanismus ist aber bei beiden Krankheiten in gleicher Weise gestört. In dieser Störung des Regulationsmechanismus (der Hemmung der Ausschwemmung) möchten wir das Verbindungsglied in der scheinbar ganz gegensätzlichen Pathogenese der akuten Aleukie und der akuten aleukämischen Myeloblastenleukämie erblicken.

Stellen wir die Störung des Regulationsmechanismus in den Vordergrund unserer Betrachtungsweise, so können wir eine kontinuierliche Reihe aufstellen: von der hochgradigsten Lähmung der Zellausschwemmung und Zellproduktion (Aleukia haem. ac. mit vollständiger Myelophthise), zur verringerten Zellausschwemmung und herabgesetzten Zellproduktion bei Hemmung der Zellreifung (Aleukia haem. ac. mit geringerer Knochenmarksatrophie, vorwiegender Zellentdifferenzierung), zu verringerter Zellausschwemmung und herabgesetzter, normaler oder vermehrter Zellproduktion bei myeloidem Wachstumsumschlag (ak. myeloische Leukämie mit aleukischem oder aleukämischem Blutbefund), bis — mit Überspringung einiger Zwischenstufen — zu dem Endglied: vermehrter Zellausschwemmung und myeloischer Zellwucherung (ak. myeloische Leukämie mit leukämischem Blutbefund).

Ob nun letzten Endes bei der akuten Leukämie eine vorhergehende Infektion prädisponierend wirkt, wie *Herz* u. a. meinen und wie es auch *Herzog* für die akute Aleukie annimmt, oder ob gerade im Gegenteil das Fehlen jeder vorangehenden Infektion, das sich sehr oft in der Vorgeschichte beider Krankheiten findet, worauf auch *Hittmayr*[17]) für die akute Leukämie unlängst hinwies, von Bedeutung ist, so halten wir diese Divergenz der Anschauungen nur für eine scheinbare. Denn ob eine vorangehende Infektion erst das Knochenmark prädisponiert oder dasselbe, von Haus aus minderwertig, schon dem ersten Ansturm der unbekannten Noxe unterliegt, auf jeden Fall müssen wir eine be-



sondere Krankheitsbereitschaft postulieren, als notwendige Voraussetzung zum Auftreten sowohl der Aleukie als der akuten Leukämie.

Auf die noch nicht geklärte Ätiologie der beiden Krankheiten einzugehen, ist hier nicht der Ort.

Unsere Überlegungen führen uns zu der Annahme, daß Aleukie und akute myeloische Aleukämie nicht nur symptomatologisch, sondern auch pathogenetisch verwandte Krankheitsbilder darstellen.

Literatur.

[1]) *E. Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 37 u. 41. — [2]) *Kaznelson*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**. 1916. — [3]) *Herzog*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**. 1921. — [4]) *Isaac* u. *Cobliner*, Fol. haematol. **10**. 1910. — [5]) *Lydtin*, Fol. haematol. **15**. 1913. — [6]) *Krjukow*, Fol. haematol. **15**, 1913. — [7]) *Döhrer* u. *Pappenheim*, Fol. haematol. **16**, 1913. — [8]) *A. Herz*, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 14. — [9]) *Gorke*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43. — [10]) *Leder*, Med. Klinik 1922, Nr. 41. — [11]) *Lenk*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 1130. — [12]) *Barrenscheen*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, S. 293. — [13]) *Herz in Kraus-Brugsch*, Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. 8. — [14]) *Butterfield*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. — [15]) *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. 1920. — [16]) *Lubarsch*, Berl. kli. Wochenschr. 1921, Nr. 28. — [17]) *Hittmayr*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 1922.



Besprechungen.

Ragnar Berg, Die Vitamine. Kritische Übersicht der Lehre von den Ergänzungsstoffen. Leipzig, S. Hirzel, 1922.

Der bekannte Leiter des physiologisch-chemischen Laboratoriums auf „Weißer Hirsch“ hat es unternommen, die Lehre von den Ergänzungsstoffen zusammenzustellen und hat mit dem ihm eigenen Fleiß etwa anderthalbtausend Arbeiten ausgezogen und kritisch verarbeitet. Das Buch bringt mehr als der Titel verspricht, denn zu den Ergänzungsstoffen rechnet *Berg* auch die Mineralstoffe, die er eingehend und mit besonderer Rücksicht auf das ihn besonders beschäftigende Säure- und Basengleichgewicht abhandelt. In 8 Kapiteln wird die biologische Wertigkeit der Eiweißarten, die Bedeutung der Mineralstoffe, Beriberi und andere Polyneuritiden, die Bedingungen des Wachstums, das fettlösliche Komplettin A, das antiskorbutische Komplettin B, die Ödemkrankheit und die Pellagra behandelt; ein bemerkenswertes Schlußkapitel weist auf die Methodik bei Komplettinversuchen und ihre Fehlerquellen hin, und verlangt, da die privaten Mittel nicht ausreichen, Staatshilfe zur Fortsetzung der so eminent allgemeinwichtigen Untersuchungen. Einige temperamentvolle Ausfälle gegen die deutschen Ernährungsphysiologen und die von ihnen beratene Regierung unterbrechen den Gang der Darstellung. Sie sind begreiflich vom Standpunkt eines Autors, der seine Arbeit nicht genügend anerkannt sieht, und doch nicht berechtigt. *Ragnar Berg* ist Autodidakt, mit den Vorzügen und Fehlern eines solchen: Selbständigkeit der Gedanken, aber unvollkommene Beherrschung des Gesamtgebiets und daher Einseitigkeit. Wenn seine Arbeiten nicht immer Anerkennung fanden, so lag dies daran, daß ihre Begründung nicht immer überzeugend war und erst der Bestätigung durch andere bedurfte. Das vorliegende Werk verdient nur aber nicht mehr den Vorwurf der Einseitigkeit; es faßt die ausgedehnte und zum Teil schwer zugängliche Literatur vortrefflich und vollständig zusammen und wird jedem ein Leitfaden und Ratgeber sein, der sich mit dem so wichtigen Gebiete zu befassen hat. Der Verfasser hat sich ein Anrecht auf unseren Dank erworben. *His* (Berlin).

Untersuchungen aus dem physiologischen Institut der Reichsuniversität Groningen. Herausgegeben von H. I. Hamburger. Groningen 1922.

Der Herausgeber, der sich um die Einführung physikalisch-chemischer Methoden in die Physiologie so große Verdienste erworben hat, bietet im vorliegenden Werk den Wiederabdruck der aus seinem Institut 1919—1922 hervorgegangenen Arbeiten in der Sprache, in der sie veröffentlicht wurden: deutsch, holländisch, englisch, französisch; eine Liste gibt ferner die Titel der im Institut 1902—1922 unter *Hamburger*, 1851—1902 unter seinen Vorgängern erschienenen Arbeiten. So wird ein bequemer Überblick geboten über die wertvollen Arbeiten des Instituts, von denen der größte Teil das so wichtige Gebiet der physikalischen Chemie des Blutes betrifft. Wir begrüßen die wertvolle Sammlung mit Freuden. *His* (Berlin).



Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914/1918. Hrsg. v. Otto von Schjerning. Bd. VII: Hygiene. Hrsg. v. Wilhelm Hoffmann. Leipzig, Johann Ambrosius Barth 1922. VIII, 618 S. u. 3 Taf.

Der vielleicht neben den chirurgischen Abschnitten wichtigste Band des *Schjerning*schen Handbuchs liegt nun vor. Er umschließt in seinem allgemeinen Teil Martineck: die Hygiene des Ersatzes; Koschel: Hygiene des Ersatzes bei Luftstreitkräften, *Prausnitz* und *Riemer:* Hygiene der militärischen Unterkünfte einschl. der Beseitigung der Abfallstoffe. Der besondere Teil bringt: Beiträge zur Ernährung von *Musehold, Konrich, Nachtigall* und *Albrecht*; Einrichtung und Hygiene der Gefangenenlager von *Gaertner;* Sanierungsanstalten an der Reichsgrenze von *Hetsch,* Allgemeine Maßnahmen der Seuchenverhütung bei der Truppe einschl. Desinfektion, Badewesen, Ungeziefer von *Drigalski* und *Hase*; Typhus von *R. Pfeifer:* Paratyphus von *E. Hübener,* Bazillenruhr von *Boehnke,* Cholera von *W. Hoffmann,* Fleckfieber von *Otto,* Weilsche Krankheit von *Uhlenhuth* und *Fromme,* Malaria und Fünftagefieber von *v. Wasielewski,* Rückfallfieber von *Wasielewski* und *Kerrting,* Gasödem von *Klose,* Grippe von *Möllers,* Geschlechtskrankheiten von *Drigalski.* Diese kurze Inhaltsangabe verrät schon, welch ausgedehntes Material hier vereinigt ist. Der Natur der Sache nach umfaßt es die in der deutschen und in den verbündeten Armeen gemachten Erfahrungen; die in feindlichen Ländern gemachten sind erst zum kleinen Teile mitverwertet. Einzelne Kapitel erfordern daher eine weitere Bearbeitung unter Berücksichtigung des ausländischen Materials. Dies setzt indessen den Wert des vorliegenden Bandes in keiner Weise herab. Es wird für alle Zeiten beachtenswert bleiben, wie es gelang, auf so verschiedenen und so weit ausgedehnten Kriegstheatern die Armeen im großen und ganzen gesund und schlagfertig zu erhalten und die Heimat gegen alle die umgebenden Seuchen zu schützen. Dies ist ausführlich dargestellt und die vortreffliche Ausstattung ist des Inhalts würdig. *His.*

William F. Petersen. Protein Therapy und non specific Resitance. New York, Macmillan Company 1922.

Ausgehend von der Ansicht, daß die jetzt wieder in Mode gekommene unspezifische Therapie eine Fortsetzung früherer Praktiken, des Haarseils, der Noxen, der scheinbar spezifischen Seren usw. sei, hat es *Petersen* unternommen, die gesamte Literatur kritisch zusammenzustellen. Um welche Aufgabe es sich dabei handelt, geht daraus hervor, daß allein das Titelverzeichnis 50 Seiten füllt. Sehr zweckmäßige Gliederung des Stoffes: allgemeine und Herdwirkungen, Theorie und Anwendung bei einzelnen Krankheiten erleichtert die Übersicht. Das Buch ist ein höchst wertvolles Nachschlagewerk für alle, die sich mit dem Gegenstand befassen wollen. *His.*

S. Laache. Intrathorazische Geschwülste. Kristiania, in Kommission bei Jakob Dybwad 1921. 300 S.

Mit der sachlichen Gründlichkeit, die wir an nordischen Autoren so sehr schätzen, hat der Verfasser die Fälle seiner Abteilung am Rigshospital in Kristiania zusammengestellt, geordnet nach Mediastinal-, Lungen- und Pleuratumoren; am Schluß gibt er eine Zusammenstellung der Symptome und der Therapie. Die allseitige Berücksichtigung aller Erscheinungen und die kritische Durcharbeitung des gesamten Materials macht das Werk zu einem höchst wertvollen Beitrag zur Kenntnis dieser Krankheiten. *His.*



Adolf Strümpell. Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1922, 23 und 24. neu bearbeitete Auflage.

Man mag darüber streiten, ob für ein Lehrbuch die Bearbeitung durch einen einzigen oder durch eine Reihe von Fachmännern vorteilhafter sei. Der wetteifernde Erfolg des *Strümpell*schen und des *Mehring-Krehl*schen Lehrbuchs beweist, daß beide ihr Recht haben, wenn sie nur gut sind. Das *Strümpell*sche Buch wirkt in der Zeit zunehmender Spezialisierung tröstlich, indem es zeigt, daß ein einzelner sehr wohl noch das ganze Gebiet übersehen und beherrschen kann. Freilich mußte auch *Strümpell* eine Konzession machen und die Mitarbeit des Pathologen *Carly Seyfarth* in Anspruch nehmen. Aber die Einheitlichkeit der Darstellung hat darunter nicht gelitten. Das Buch hat im Laufe der Zeit modernes Gewand angelegt, mit bunten Abbildungen und Tafeln; auch der Inhalt paßt sich der Gegenwart durchaus an, so schwer dies bei Neuauflagen durchzuführen ist; daß ein erfahrener Kliniker nicht jeder Tagesmeinung sich widerspruchslos hingibt, ist sein gutes Recht. So wird das Lehrbuch auch in dieser Gestalt seine Freunde und Abnehmer verdienen und finden. His.

Erich Meyer, H. Lenhartz. Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. Zehnte Auflage. Mit 196 Textabb. u. 1 Taf. Berlin, Julius Springer 1922. Geb. Grundzahl 12.

Für ein Buch, das in zehnter Auflage erscheint, genügt die bloße Anzeige; es hat seinen Wert bewährt und so sei dieser Neuauflage nur die Bemerkung beigegeben, daß sie unter Beibehaltung aller früheren Vorzüge auf den Tagesstand nachgeführt ist. His.

„Dr. Sofie A. Nordhoff-Jung Cancer-Research-Prize."

Frau Dr. *Sofie A. Nordhoff-Jung*, Washington, hat unter der Bezeichnung *„Dr. Sofie A. Nordhoff-Jung Cancer-Research-Prize"* den Betrag von 500 Dollars jährlich gestiftet. Der Preis ist zur Förderung der Krebs-Forschung bestimmt. Er wird durch eine Kommission von Mitgliedern der Münchener Medizinischen Fakultät verteilt und soll zum ersten Male Ende 1923 verliehen werden. Der Kommission gehören die Herren *Borst*, *Döderlein*, *Sauerbruch* und als Vorsitzender Herr *von Romberg* an. Der Preis soll eine Anerkennung für die hervorragendste Arbeit der Weltliteratur auf dem Gebiete der Krebs-Forschung sein, die in der der Preisverteilung vorhergehenden Zeit erschienen ist. Eine Bewerbung um den Preis ist ausgeschlossen. Die Kommission bittet aber einschlägige Arbeiten ihr zuzusenden.

I. A.: Dr. *v. Rapp*.



Autorenverzeichnis.



